UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1902-1903 — N° 519

ÉTUDE CRITIQUE DES DIFFÉRENTES THÉORIES

SUR

L'Origine de l'Urobiline

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1903

Par J. CLARENS

Licencié ès-sciences mathématiques et physiques,
Préparateur de Chimie à la Faculté des Sciences de Toulouse.

NOMS DES EXAMINATEURS : MM. CAUBET, *Président*. — RISPAL, BAUBY, CLUZET, *Assesseurs*

TOULOUSE
IMPRIMERIE LAGARDE ET SEBILLE
2, RUE ROMIGUIÈRES, 2

1903

ÉTUDE CRITIQUE DES DIFFÉRENTES THÉORIES

SUR

L'ORIGINE DE L'UROBILINE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1902-1903 — N° 519

ÉTUDE CRITIQUE DES DIFFÉRENTES THÉORIES

SUR

L'Origine de l'Urobiline

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1903

Par J. CLARENS

Licencié ès-sciences mathématiques et physiques,
Préparateur de Chimie à la Faculté des Sciences de Toulouse.

NOMS DES EXAMINATEURS : MM. CAUBET, *Président.*
RISPAL, BAUBY, CLUZET — *Assesseurs*

TOULOUSE
IMPRIMERIE LAGARDE ET SEBILLE
2, RUE ROMIGUIÈRES, 2

1903

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. CAUBET.
ASSESSEUR	FRÉBAULT.

PROFESSEURS.

Anatomie	MM. CHARPY.
Histologie normale	TOURNEUX.
Physiologie	ABELOUS.
Anatomie pathologique	TAPIE.
Pathologie et Thérapeutique générales	HERRMANN.
Pathologie interne	ANDRÉ.
Pathologie externe	PÉNIÈRES.
Médecine opératoire	LABÉDA.
Thérapeutique	SAINT-ANGE.
Hygiène	GUIRAUD.
Clinique médicale	CAUBET. MOSSÉ.
Clinique chirurgicale	JEANNEL. CHALOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	AUDRY.
Clinique des maladies mentales	RÉMOND.
Pharmacie	DUPUY.
Chimie et Toxicologie	FRÉBAULT.
Matière médicale	BRÆMER.
Histoire naturelle	LAMIC.
Physique	MARIE.
Clinique des maladies des enfants	BÉZY.

CHARGÉS DE COURS.

Anatomie topographique	MM. SOULIÉ
Chimie	ALOY.
Histoire naturelle	SUIS.
Médecine légale	GUILHEM.
Bactériologie	MOREL.
Clinique obstétricale	AUDEBERT.
Clinique ophthalmologique	FRENKEL.
Hydrologie	GARRIGOU.
Pathologie expérimentale	MAUREL.
Cours théorique d'obstétrique aux sages-femmes	AUDEBERT.
Cours élémentaire aux Sages-femmes	BARDIER.

AGRÉGÉS EN EXERCICE.

Pathologie interne et Médecine légale	MM. MOREL. RISPAL. FRENKEL.
Chirurgie	BAUBY. CESTAN.
Accouchements	AUDEBERT.
Anatomie et Histologie	SOULIÉ.
Physiologie	BARDIER.
Chimie	N.
Physique	CLUZET.
Pharmacie	RIBAUT.
Secrétaire de la Faculté	M. CHAUDRON.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 mai 1891)

INTRODUCTION

L'urobiline constitue un mode d'élimination anormal des pigments sanguins.

De très nombreuses théories ont été proposées pour préciser l'origine de cette substance. Ces théories sont édifiées sur des faits nombreux représentant certainement toutes les éventualités possibles en clinique. Aussi j'ai cru sans intérêt de verser dans le débat les maigres résultats de ma faible expérience personnelle.

Je me suis simplement attaché à retirer de chacune de ces théories ce qu'elle pouvait avoir, à mon avis, de logique et de rationnel.

Chacune repose, en effet, sur des faits incontestables et représente une part de vérité que je me suis efforcé de mettre en lumière, la dégageant de toute exagération dans un sens ou dans l'autre.

Dans la discussion, j'ai peu insisté sur les faits bien connus, déjà étudiées et décrits en de nombreux travaux, parmi lesquels je citerai au premier rang la thèse de M. Tissier, élève de M. Hayem.

J'ai cru devoir m'appesantir particulièrement sur certains points dont l'importance, méconnue par les divers auteurs que j'ai pu étudier, m'a semblé de nature

à éclaircir l'histoire de l'urobiline ou expliquer quelques résultats en apparence contradictoires : en particulier, l'impossibilité par le foie fonctionnant comme organe spécialisé à fabriquer de l'urobiline — l'assimilation clinique des pigments modifiés à l'urobiline — et le pouvoir oxydant du sang sur cette dernière substance.

Dans ce but, j'ai été amené à faire quelques expériences dont on trouvera le détail à la fin de ce travail.

J'ai cru devoir consacrer le chapitre premier à l'étude chimique très sommaire de l'urobiline et autres pigments; le chapitre II à l'étude des divers procédés de recherche et de dosage de ces divers pigments. En parcourant ces chapitres, on se rendra compte que je n'ai insisté sur ces différents points que dans la mesure où cela était nécessaire pour l'intelligence de la discussion à laquelle est consacré le chapitre III, le plus important.

Je dois à M. le professeur agrégé Rispal l'idée de ce travail. Il a droit à mes remerciements pour avoir bien voulu attirer mon attention sur ce chapitre si intéressant de la physiologie pathologique. C'est un devoir dont je m'acquitte avec infiniment de plaisir.

Je remercie M. le professeur Caubet, doyen de la Faculté de médecine, de l'honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

CHAPITRE PREMIER

Notions chimiques sommaires sur l'urobiline, les pigments biliaires et leurs dérivés.

Les pigments biliaires proviennent de l'hémoglobine ou de son dérivé l'hématine. En effet, « la bile ne contient de pigment qu'autant que les animaux dont elle provient chez les vertébrés possèdent de l'hémoglobine dans le sang; on n'a pu encore en découvrir chez les invertébrés. Ainsi, l'amphioxus qui appartient aux vertébrés est dépourvu de globules rouges; son foie ne révèle aucune matière colorante (Hoppe-Seyler). » (*Encyclopédie chimique* de Fremy, tome IX.)

La bilirubine est le pigment normal de la bile.

Par oxydation, elle donne la biliverdine.

La bilirubine, la biliverdine, par réduction, par l'amalgame de sodium (Maly), donnent de l'urobiline.

Cette réduction s'effectue normalement dans l'intestin. Le produit, la stércobiline, est identique à l'urobiline.

En insistant, on arrive à une matière incolore susceptible de donner l'urobiline par oxydation. Cette matière, chromogène de l'urobiline (Jaffé) ou urobiline réduite (Disqué), existe normalement dans l'urine.

Expérimentalement il a été impossible d'obtenir la bilirubine à partir de l'hémoglobine. Mais on peut facilement obtenir ainsi de l'urobiline en soumettant l'hémoglobine à des agents réducteurs.

Tous ces corps sont des substances quaternaires à composition centésimale connue, à structure chimique inconnue ; on leur a attribué les formules :

Hématine = $C^{32} H^{32} Az^4 o^4 Fe$.
Bilirubine = $C^{32} H^{36} Az^4 o^6$.
Biliverdine = $C^{32} H^{36} Az^4 o^8$.
Urobiline = $C^{32} H^{40} Az^4 o^7$.

Aux réactions exposées ci-dessus on donne les formules :

$$\underbrace{C^{32} H^{32} Az^4 o^4 Fe}_{\text{Hématine}} + 3H^2o + H^2 = \underbrace{C^{32}H^{40} Az^4o^7}_{\text{Urobiline}} + Fe.$$

$$\underbrace{C^{32}H^{36} Az^4o^6}_{\text{Bilirubine}} + H^2o + H^2 = \underbrace{C^{32}H^{40} Az^4o^7}_{\text{Urobiline}}$$

Les réactions inverses sont possibles dans certains cas.

Ainsi l'exposition à l'air suffit pour oxyder le chromogène de l'urobiline et le transformer en urobiline.

Par une oxydation plus énergique, on arrive à un pigment rouge-brun (Winter) assez mal défini chimiquement, mais donnant des réactions colorantes et spectroscopiques analogues à celles de pigments obtenus par réduction de la bilirubine.

Ces pigments seraient intermédiaires entre la birilubine et l'urobiline.

On a beaucoup discuté pour savoir :

1° Si le produit obtenu par réduction de la bilirubine (hydrobilirubine) était identique à l'urobiline pathologique.

2° Si cette urobiline pathologique était identique au produit obtenu par oxydation du chromogène de Jaffé (urobiline normale).

Ces divergences s'expliquent si l'on songe que ces pigments s'oxydant ou se réduisant très facilement, il est difficile de s'arrêter exactement à l'un des termes.

Une certaine proportion du produit est toujours altérée et la présence de cette impureté modifiera plus ou moins les réactions du produit principal.

L'accord semble s'être fait, et nous considérerons comme identiques l'hydrobilirubine, l'urobiline fébrile et l'urobiline normale (*Encyclop. chimique*, t. IX, p. 935).

En résumé, il est très facile d'obtenir expérimentalement la réduction de l'hémoglobine ou de son dérivé l'hématine en urobiline et urobiline réduite.

De même, on peut facilement remonter la série en sens inverse, et arriver ainsi à des pigments intermédiaires entre la biliburine et l'urobiline (pigment rouge brun de Winter, pigments biliaires modifiés).

Mais on n'a pu obtenir expérimentalement les pigments biliaires normaux à partir de l'hémoglobine. Il semble que cette transformation soit une spécialité de la cellule hépatique et ne s'effectue par les autres tissus non spécialisés que d'une façon exceptionnelle. Cependant, dans les vieux foyers hémorragiques (Langhans, Quincke) on a pu constater la présence de la bilirubine. Dans les épanchements anciens on rencontre des cristaux d'une substance, l'hématoïdine, étudiée par Virchow et assez péniblement identifiée à la bilirubine.

Mais d'autre part, M. Hayem dans les épanchements hémorragiques a constaté de l'urobiline mais jamais

des pigments biliaires à moins que le malade n'ait eu de l'ictère.

Les expériences suivantes semblent démontrer aussi que le foie est le centre exclusif de formation des pigments biliaires.

Lorsqu'on fait la ligature des canaux hépatiques et des vaisseaux du foie chez les oiseaux (qui peuvent supporter cette opération par suite d'une communication entre la veine porte et la veine rénale), en sacrifiant l'animal vingt-quatre heures après on ne trouve pas trace de pigment biliaire dans le sang ou les organes.

Autre expérience (Minkowski et Naunyn), on intoxique deux oies, dont l'une privée de foie, par l'hydrogène arsénié. Au bout d'une demi-heure, on constate la présence de biliverdine dans l'urine de l'oie non opérée et elle persiste en quantité notable pendant deux jours.

Chez l'animal privé de son foie, la biliverdine apparaît au début pour disparaître au bout d'une demi-heure. Elle est remplacée par de l'hémoglobine.

L'animal est sacrifié quelque temps après, et son sang ne renferme pas de pigments biliaires.

Ces expériences semblent donc démontrer que chez l'animal intoxiqué par l'hydrogène arsénié le pigment biliaire ne se forme que dans le foie.

Nous sommes donc autorisés à maintenir les conclusions ci-dessus : La formation des pigments biliaires est une spécialité de foie.

CHAPRE III

Recherche et dosage de l'urobiline, des pigments biliaires modifiés et normaux.

Nous disposons de méthodes spectroscopiques et chimiques.

Méthodes spectroscopiques. — Recherche.

Certaines substances interposées sur le trajet d'un faisceau lumineux absorbent élective ment certaines radiations. Il en résulte dans le spectre obtenu par étalement des diverses radiations composant ce faisceau des plages obscures ou bandes correspondant aux radiations absorbées.

Les solutions d'urobiline donnent une bande entre le vert et le bleu.

Les pigments biliaires, eux, n'ont pas de bande spéciale. Il éteignent uniformément toute la partie droite du spectre. De même les pigments biliaires modifiés (1).

(1) Je ne veux pas dire qu'il y a une différencc essentielle entre la réaction spectroscopique de l'urobiline et celle des pigme n biliaires. En définitive, les pigments biliaires donnent aussi une bande, mais une bande très large et on conçoit facilement que cette réaction soit moins caractéristique que la présence d'une bande étroite en un endroit bien déterminé du spectre.

L'urobiline ayant seule une réaction spectroscopique spéciale, ce qui va suivre s'appliquera surtout à l'urobiline.

Dans les recherches que j'ai eu à effectuer, je me suis servi surtout de procédés chimiques. Je n'ai employé le spectroscope que comme moyen de contrôle. Je dirai cependant quelques mots de ce dernier instrument car j'aurai à revenir sur ce point dans le cours de ce travail.

La sensibilité de la spectroscopie n'a évidemment rien d'absolu. Elle dépend essentiellement du spectroscope employé et du mode opératoire.

Pour donner une idée approximative de la sensibilité de la méthode je dirai qu'une bande n'est guère visible indiscutablement, que lorsque la substance étudiée est dans la dissolution, en proportion suffisante pour le colorer sensiblement, ce qui est peu.

De plus la visibilité de la bande est fonction du pouvoir dispersif du spectroscope. Elle dépend encore essentiellement de l'intensité de la source éclairante. Il est facile de s'en assurer : on fait varier d'une façon continue l'intensité de la source employée et on constate que la bande apparaît progressivement pour disparaître ensuite.

Remarquons enfin que l'urobiline est généralement mélangée, dans les liquides étudiés, à des pigments biliaires ou autres qui éteignent précisément la partie du spectre dans laquelle se trouverait la bande étudiée. En pareil cas, on emploie bien un artifice consistant à déposer une couche d'eau au-dessus du liquide étudié. L'urobiline, plus diffusible que les autres pigments, passera dans la couche supérieure et sa réaction spectroscopique deviendra ainsi manifeste.

Ce procédé peut réussir si la quantité d'urobiline est considérable dans la solution étudiée, mais si elle n'y n'y existe qu'en quantité minime, elle existera en proportion encore plus faible dans les couches où elle se diffuse et la sensibilité de la méthode sera encore atténuée.

En tenant compte de ces considérations, on aura une idée suffisamment nette de la confiance qu'on peut accorder à la méthode spectroscopique employée seule.

Il est des cas où elle pourrait rendre des services; c'est lorsqu'on dispose de très peu de liquide. Si la concentration de ce liquide en urobiline est assez grande, il n'y a pas de difficultés. La méthode spectroscopique ou la méthode chimique y décèlèront la présence de l'urobiline.

Dans le cas contraire, la méthode chimique donnera des réactions peu nettes et d'un autre côté la bande ne sera pas visible directement au spectroscope.

L'emploi du spectrophotomètre est alors indiqué et pourra déceler un maximum d'absorption en un certain endroit du spectre caractéristique de l'urobiline, pour des quantités d'urobiline bien inférieures à celles qui donneraient une bande directement visible.

Le spectrophotomètre est un spectrescope dans lequel on produit deux spectres superposés au moyen de deux sources lumineuses constantes. Par un procédé optique spécial (croisement de deux nicols), on peut diminuer l'intensité du faisceau lumineux émis par l'une des source, dans un rapport donné. Sur le trajet de l'autre faisceau, on pourra interposer la substance à étudier.

Pour chaque longueur d'onde, en agissant sur le

faisceau-étalon, on établira l'égalité d'intensité dans les deux spectres d'abord avant l'interpositon de la substance, puis après.

La façon dont il a fallu modifier le faisceau-étalon d'une opération à l'autre donne le rapport dans lequel l'interposition de la substance active a modifié le faisceau lumineux qui l'a traversée.

On fera cette étude pour les longueurs d'onde qui avoisinent la bande de l'urobiline et on en construira la courbe. Si cette courbe a un minimum dans cette région, ce fait démontrera l'existence de l'urobiline dans la solution étudiée.

On le voit, le procdé revient à manifester une bande que l'observation directe ne peut nous montrer.

En résumé, les méthodes spectroscopiques qui sont simples sont peu précises. Dans certains cas particuliers, elles peuvent être utiles, mais elles nécessitent alors un mode opératoire beaucoup plus compliqué que ceux qu'on emploie dans les recherches cliniques habituelles.

Dosage. — La recherche qualitative étant peu précise, le dosage le sera encore bien moins.

On examinera le liquide étudié toujours sous la même épaisseur en le diluant progressivement jusqu'à ce que la bande caractéristique ne soit plus visible — ou bien pour une même dilution on peut augmenter l'épaisseur jusqu'à ce que la bande apparaisse (Henoque, Gautrelet).

La comparaison avec des solutions-types d'urobiline indiquera la proportion de cette substance dans la solution étudiée.

On prévoit, sans qu'il y ait lieu d'insister, combien il est difficile de saisir l'instant où une bande est ou n'est plus visible.

Méthodes chimiques. Recherche.

1° *Urobiline.* — L'urobiline a des réactions chimiques assez nettes. Les solutions alcalines sont jaunes, les solutions acides sont roses. Elle est précipitée de ses solutions par le sulfate d'ammoniaque employé à saturation.

Les solutions ammoniacales additionnées de chlorure de zinc ont une fluorescence verte très nette.

Les solutions chloroformiques traitées par une dissolution d'acétate de zinc dans l'alcool absolu à 1 p. 1000 sont roses avec une fluorescence verte.

Certains auteurs tiennent ces réactions pour caractéristiques de l'urobiline. Pour d'autres, elles appartiendraient aussi à d'autres pigments. La confusion, si elle n'est pas impossible, est un fait bien exceptionnel. Il faut en retenir cependant qu'il sera toujours prudent, chaque fois qu'on le pourra, de contrôler les résultats chimiques par l'examen spectroscopique.

Si l'on dispose de quantités suffisantes de liquide à examiner, la sensibilité de ces méthodes est en quelque sorte indéfinie. On précipitera l'urobiline par le sulfate d'ammoniaque employé jusqu'à saturation et on redissoudra le précipité dans peu d'alcool ou de chloroforme, de façon à obtenir une dissolution suffisamment concentrée.

Dans le cas où l'urobiline existe dans le liquide en même temps que d'autres pigments, dont la coloration propre pourrait masquer ou rendre incertaine la fluorescence caractéristique, j'ai employé souvent, avec de bons résultats, la méthode dont le principe a été indiqué par M. Lépinois. On pourrait l'appeler méthode de la dissolution fractionnée. On traite le liquide étudié par du chlorure de zinc et on précipite par quelques gouttes d'ammoniaque. L'oxyde de zinc précipité entraîne avec lui les pigments que contenait le liquide. Si on filtre, on a une dissolution incolore. On redissout alors le précipité en plusieurs étapes, par une dissolution d'ammoniaque diluée, en filtrant chaque fois et recueillant séparément les liquides filtrés. Il se trouve dans ces conditions que les différents pigments se redissolvent successivement et dans certaines fractions de liquide filtré, l'urobiline existera en quantité prépondérante et ses réactions y seront très nettes.

J'insisterai sur une autre particularité qui, dans les recherches, peut-être une cause d'erreur sérieuse. Lorsqu'on recherche l'urobiline dans des liquides albumineux, si on détermine la précipitation de l'urobiline par un procédé quelconque, la coction par exemple, il ne faudra pas se contenter de rechercher l'urobiline dans le liquide filtré, il faudra aussi traiter le précipité par un dissolvant de l'urobiline et ajouter la solution obtenue au liquide filtré. On recherchera alors l'urobiline dans le liquide total.

Pigments biliaires. — La réaction classique des pigments biliaires est la réaction de Gmelin. Elle consiste

à traiter le liquide étudié par l'acide azotique nitreux. Avec une pipette effilée, on dépose avec précaution le liquide sur l'acide, ou l'acide sur le liquide, suivant leurs densités respectives. A la surface de séparation, on voit apparaître une série d'anneaux, vert, bleu, rouge, jaune, s'il existe des pigments biliaires. Cette réaction ne peut-être faite avec des solutions alcooliques. Il se produit une réduction de l'acide azotique par l'alcool donnant des composés oxygénés de l'azote dont les colorations rappellent celles qui se développent dans le cas de pigments biliaires.

La réaction de Gmelin est, en somme, peu sensible. La réaction de Huppert l'est davantage.

On ajoute quelques gouttes d'une lessive de soude au liquide étudié. On le traite ensuite par un excès de chlorure de Baryum. Le précipité obtenu est dissous par l'alcool additionné de 1/5 de son volume d'acide chlorhydrique. On obtient ainsi une solution qui par ébullition devient bleue, puis pourpre, puis jaune, lorsqu'elle renferme des pigments biliaires.

J'insiste à dessein, sur le peu de sensibilité de la réaction de Gmelin. On voit souvent dans les observations : pas de pigments biliaires (réaction de Gmelin négative). Ce n'est pas une raison suffisante et les conclusions qu'on tire de pareils faits sont évidemment erronnées. Je donne un exemple :

J'avais à rechercher les pigments biliaires dans du liquide d'ascite. Le Gmelin direct est inapplicable par suite de l'anneau albumineux très épais qui se forme au contact de l'acide. On précipite l'albumine par coction et on filtre. Le liquide filtré ne donne pas la réaction de Gmelin.

On traite 50 centimètres cubes du liquide ascitique par 5 centimètres cubes de chloroforme. On agite longuement. On obtient une émulsion qu'on détruit par le centrifugeur. Le liquide obtenu traité par l'acide azotique nitreux ne donne pas la réaction de Gmelin.

On sature le liquide ascitique par du sulfate d'ammoniaque (le sulfate d'ammoniaque à saturation précipite les pigments biliaires) et on filtre. La filtration est assez longue. Le précipité, d'abord jaune, devient vert. On l'épuise par l'alcool bouillant qui donne une dissolution d'un vert assez intense donnant nettement les réactions de la biliverdine. En particulier, traitée par quelques gouttes d'acide azotique, elle devient bleue puis jaune.

Donc le liquide contenait des pigments biliaires et n'avait pas donné la réaction de Gmelin.

Par contre, la réaction de Huppert avait été positive.

La teinte bleue obtenue par ébullition du liquide chlochydro-alcoolique avait été très légère, mais incontestable.

Conclusion : Nous devons accepter, sous réserve, la déduction : pas de pigments biliaires, la réaction de Gmelin ayant été négative.

Nous l'avons déjà dit, les pigments biliaires sont insolubles dans le sulfate d'ammoniaque employé à saturation.

On pourra les précipiter par ce réactif et les redissoudre ensuite dans un dissolvant convenable, employé en petite quantité, de façon à en obtenir des solutions assez concentrées.

La bilirubine est soluble dans le chloroforme, peu soluble dans l'alcool et l'éther.

La biliverdine est soluble dans l'alcool, à peine soluble dans le chloroforme, insoluble dans l'eau et l'éther.

Pigments biliaires modifiés. — Ce sont des pigments intermédiaires comme degré d'oxydation entre l'urobiline et les pigments biliaires normaux.

Ils n'ont pas de réactions chimiques spéciales. Ils ont une couleur brun-acajou. On peut les produire par oxydation des solutions d'urobiline.

S'il éteignent la partie droite du spectre comme les pigments biliaires, ils ne donnent pas la réaction de Gmelin comme eux.

Comme l'urobiline, comme les pigments biliaires ils sont précipités de leurs dissolutions par le sulfate d'ammoniaque employé à saturation.

Ils se produisent très facilement par oxydation de l'urobiline. Aussi il est très difficile d'obtenir cette substance sans mélange de ces pigments bruns. Au point de vue clinique qui va nous occuper, cela n'a aucune importance, car, comme nous le verrons dans la suite, ils ont la même signification que l'urobiline. Comme elles, ils proviennent de la réduction des pigments biliaires. L'urobiline, en définitive, ne doit la place prépondérante qu'elle occupe dans l'échelle de ces pigments qu'à la netteté de ses réactions chimiques et spectroscopiques.

Au point de vue clinique, j'estime qu'il est exactement de la même importance de rencontrer dans le sérum de l'urobiline ou des pigments biliaires modifiés. Ils résultent du même processus de réduction des pigments biliaires. Le degré de réduction varie seul.

Dosage. — J'ai employé pour le dosage de l'urobiline le procédé de préparation de Méhu suivi de pesée (précipitation par le sulfate d'ammoniaque employé à saturation. Je donne un exemple : J'ai à doser l'urobiline dans les urines d'un malade. Elles sont brun-rouge, quantité par 24 heures = 700 grammes.

100 grammes d'urine sont acidulés par quelques gouttes d'acide sulfurique et saturés de sulfate d'ammoniaque. En filtrant, il passe un liquide jaune (le sulfate d'ammoniaque ne précipite pas le pigment de l'urine normale, l'urochrome de Thudicum).

Le précipité recueilli sur le filtre est lavé avec une dissolution saturée de sulfate d'ammoniaque acidulée par l'acide sulfurique.

On déssèche le précipité dans le filtre entre des feuilles de papier buvard, on l'épuise par l'alcool absolu bouillant et on obtient 39 centimètres cubes d'un liquide brun très foncé.

5 centimètres cubes de cette dissolution evaporés au bain-marie jusqu'à poids constant, dans une capsule tarée, laissent un résidu qui pèse 0 gr. 016.

Pour 29 centimètres cubes correspondant à 100 grammes d'urine, le résidu sera $0{,}016 \times \frac{29}{5} = 0$ gr. 125, et, pour 700 centimètres cubes d'urine, quantité émise par 24 heures, 0 gr. 87.

Remarques : 1° La bilirubine est précipitée par le sulfate d'ammoniaque en même temps que l'urobiline et les pigments modifiés, mais elle n'est pas soluble dans l'alcool absolu. Elle n'interviendra donc pas dans les résultats de la pesée.

Pour déceler son existence, il suffit d'épuiser par le chloroforme le résidu du traitement par l'alcool. Dans le cas particulier, la solution ainsi obtenue n'a pas donné la réaction de Gmelin ;

2° On recommande parfois, dans le mode d'obtention de l'urobiline préconisé par Méhu, d'additionner le précipité obtenu par le sulfate d'ammoniaque de quelques gouttes d'ammoniaque avant de le traiter par l'alcool. Dans le cas où l'on emploie le procédé au dosage de l'urobiline, cette pratique a l'inconvénient d'amener la dissolution d'une assez grande quantité de sulfate d'ammoniaque, qui se retrouvera avec l'urobiline, par évaporation de la liqueur alcoolique obtenue, et faussera d'autant les résultats.

Si on a employé ce mode opératoire, on évaporera jusqu'à poids constant la solution alcoolique ; on fera alors la tare de la capsule et de son contenu. On épuise celui-ci par l'alcool absolu, qui dissout l'urobiline et laisse intact le sulfate d'ammoniaque. La perte de poids après cette opération donnera la quantité d'urobiline ;

3° Cette opération, en même temps que l'urobiline, donne les pigments modifiés qui, comme l'urobiline, sont précipités par le sulfate d'ammoniaque et, comme elle, dissous dans l'alcool absolu.

Nous n'avons aucun intérêt à les séparer, au contraire, puisqu'ils ont la même signification. Je l'ai déjà dit. L'urobiline est l'un quelconque de ces pigments.

Ce dosage me semble indispensable. En effet, un malade urinant très peu peut très bien donner l'illusion d'urobilinurie abondante, alors qu'il n'élimine qu'une

quantité d'urobiline normale, son urine, simplement plus concentrée, donnant des réactions plus intenses.

Le dosage permettra d'éviter cette erreur et autorisera ou non la conclusion : urobilinurie abondante.

D'après Hoppe-Seyler, un individu normal élimine quotidiennement de 0,08 à 0,14 d'urobiline.

Dans l'exemple choisi, nous avons trouvé 0,87.

Nous avons donc le droit de conclure : urobilinurie abondante, ou plus exactement : élimination abondante de pigments biliaires réduits, le plus connu de ces pigments étant l'urobiline.

CHAPITRE III

Origines de l'urobiline.

Normalement, les déchets d'hémoglobine sont éliminés par le foie à l'état de pigments biliaires. Ceux-ci, déversés dans l'intestin avec la bile, sous l'influence des fermentations intestinales, sont réduits à l'état d'urobiline qui existe en grande quantité dans les matières fécales (stércobiline), si du moins le cours de la bile n'est pas interrompu (décoloration des matières fécales).

Donc, à l'état normal, il ne devrait pas exister d'urobiline dans l'organisme en dehors de l'intestin. Pratiquement, l'urobiline se trouve assez fréquemment soit dans l'urine (urobilinurie), soit dans le sang (urobilinémie). Plusieurs théories ont essayé une explication de ces faits.

Théorie intestinale. — Résorption de l'urobiline produite dans l'intestin par le mécanisme de réduction indiqué plus haut.

Théorie hématique. — Réduction de l'hémoglobine dans le sang à l'état d'urobiline sans intermédiaire du foie, sans passage préalable par le stade pigments biliaires.

Théorte hépatique. — Dans le cas d'insuffisance hépatique, la cellule du foie altéré, au lieu de transformer l'hémoglobine en pigments biliaires normaux, la transforme en urobiline. C'est la théorie de M. Hayem et de ses élèves.

Théorie histogénique, soutenue en France par MM. Engel et Kiener. — Elle suppose la formation préalable de pigments biliaires et leur résorption. Les pigments biliaires sont réduits, dans les tissus, à l'état d'urobiline plus diffusible et, par suite, plus facilement éliminable. Cette théorie comprend, comme cas particulier, la *Théorie de l'origine rénale de l'urobiline,* soutenue par les auteurs italiens Mya, Patella, Giarré, Accorimboni et, plus récemment en France, par MM. Gilbert et Hersher. La réduction des pigments biliaires à l'état d'urobiline s'effectuerait seulement au niveau du rein.

Discussion de ces diverses théories.

Théorie intestinale. — Nous éliminerons tout de suite la théorie intestinale généralement abandonnée, d'ailleurs.

Il est évident que, dans certains cas très particuliers, on peut trouver dans l'urine de l'urobiline d'origine intestinale (stercorémie). On y trouvera simultanément d'autres produits d'origine manifestement fécale (indol, skatol...)

Dans la très grande majorité des cas, l'urobilinurie est indépendante de l'état des fonctions digestives. Les

alternatives de diarrhée et de constipation sont sans influence sur elle. Il peut même y avoir urobilinurie avec des selles décolorées.

Cette origine ne semble donc pouvoir être invoquée que dans des cas très particuliers.

Autres théories. — Nous les étudierons simultanément. Cela est rationnel, les arguments en faveur de l'un étant des arguments contre les autres; on dégagera de chacune de ces théories ce qui paraîtra le plus conforme aux données expérimentales ou cliniques.

L'urobiline constitue un mode d'élimination anormale des déchets globulaires normalement expulsés à l'état de pigments biliaires par le foie. Ce trouble dans cette élimination pourra provenir :

I. D'une perturbation dans l'apport des matières premières à transformer.

II. D'une modification dans l'organe chargé de la transformation, le foie.

III. D'un obstacle à l'expulsion au dehors des produits de la transformation qui seront exposés ainsi à des modifications ultérieures donnant lieu à des produits anormaux.

Nous étudierons successivement ces différentes éventualités.

§ I. Perturbation dans l'apport des déchets globulaires a transformer.

Voyons quels sont les enseignements de l'expérimentation et de la clinique.

Etude expérimentale. — L'expérience peut se faire de deux façons. On peut injecter chez un animal le sang d'un autre animal ou bien provoquer chez cet animal une dissolution de sa propre hémoglobine par des injections hémolytiques, l'eau distillée, par exemple.

La première forme a été réalisée par Poncet (Thèse de Paris, 74).

Dans deux premièrs expériences sur des chats, il injecte sous la peau du sang défibriné de chat et il n'observe ni pigment biliaire ni urobiline dans l'urine.

Dans deux autres expériences sur des chiens, il y eut production dans l'urine, d'urobiline, sans pigments biliaires.

Ces expériences furent un peu sommaires ; c'est ainsi qu'on négligea d'étudier l'urine des animaux avant l'injection. Du reste, ces animaux moururent deux jours après. L'injection avait donc déterminé dans l'organisme des animaux en expérience des désordres qui ne nous permettent pas de considérer comme réalisées les conditions simples dans lesquelles nous nous sommes placés.

Le deuxième mode d'expérimentation (injection d'eau distillée dans les veines) a été réalisé par Tarchanoff. Si la quantité d'eau injectée est modérée, on constate nettement un épaississement marqué de la bile sans ictère ni urobilinurie. En augmentant considérablement les doses, on arrive à produire l'urobilinurie, mais elle est toujours précédée d'ictère et de cholurie.

Or l'urobiline très diffusible est d'une élimination plus facile que les pigments biliaires. Si elle provenait directement de l'hémoglobine sans passer par la trans-

formation en pigments biliaires, il y aurait urobilinurie avant la cholurie. Ce qui n'est pas.

Si nous admettons que la formation des pigments biliaires ne se fait que dans le foie, l'urobiline, nécessitant le stade préalable pigments biliaires, ne résulte pas de la réduction directe, dans le sang, de l'hémoglobine en urobiline. Elle n'est pas d'*origine hématique*.

Voilà pour les animaux sains. Leur foie est suffisant pour transformer en pigments biliaires de très grandes quantités d'hémoglobine. Chez eux, on ne peut admettre la transformation directe de l'hémoglobine en urobiline sans l'intermédiaire des pigments biliaires.

Malheureusement, en matière de physiologie il est impossible de conclure, sans restrictions, de l'animal à l'homme.

Si, au point de vue intellectuel, l'homme s'accorde avec quelque apparence de raison, une certaine supérioté il est obligé de reconnaître au point de vue physique sa parfaite infériorité. L'organisme humain le plus sain, — relativement — est loin d'avoir la souplesse de l'organisme animal. Aussi, en pareille matière les enseignements de la clinique seront plus profitables et plus concluants.

Etude clinique. — Nombreuses sont les maladies qui amènent une destruction exagérée des globules sanguins, en général toutes les maladies aiguës pyrétiques. Dans ces cas, l'urobilinurie est fréquente même dès le début, alors qu'on ne peut admettre une adultération du foie sous l'influence de l'affection. Cette urobilinurie, en bien des cas, n'est pas accompagnée d'ictère. La

réaction du foie semble nulle et il est très vraisemblable d'admettre en ces cas une origine extra-biliaire par suite extra-hépatique de l'urobiline.

Une autre maladie, la chlorose, s'accompagne fréquemment d'urobilinurie. La destruction globulaire y est très marquée et il n'est pas permis d'admettre, du moins au début une altération du foie. La chlorose s'accompagnant fréquemment de constipation, dans aucun cas la théorie intestinale ne semblerait s'appliquer avec plus de raison. Du reste l'ensemble des symptômes de la chlorose a été rattaché à la résorption intestinale. Clark, *on fœcal anæmia* (Soc. Med. of London, 1887).

Cette explication est inacceptable car l'urobilinurie de la chlorose est indépendante des alternatives de diarrhée et de constipation qui peuvent survenir ; d'autre part, M. Hayem dit (*Le sang*, p. 732) « Les examens d'urines que nous avons faits, M. Winter et moi, pendant l'évolution de la maladie et pendant le cours du traitement ont établi une sorte de concordance entre les décharges urobiliques et l'intensité de la destruction globulaire. »

Or, dans la chlorose, la réaction du foie est peu marquée. Pas de cholurie, pas d'ictère. Le sérum des chlorotiques est remarquablement pâle (Lenoble, thèse de Paris, 1898). Le foie ne semble pas faire effort sous l'influence de l'apport exagéré des matières à tranformer.

Donc, ici non plus, l'urobiline ne semble pas avoir une origine biliaire. Elle semble provenir directement de l'hémoglobine. Elle a une origine extra-biliaire.

Cette transformation directe de l'hémoglobine en

urobiline a été en quelque sorte, saisie sur le fait. Nous avons déjà vu que M. Hayem, examinant les pigments contenus dans les épanchements hémorragiques y a trouvé de l'urobiline. Il dit (*Le sang*, p. 487) :

« A côté de l'hémoglobine on trouve dans les liquides de ces épanchements (pleuraux ou abdominaux) une certaine quantité d'urobiline dès que leur formation est assez ancienne; mais à moins que le malade n'ait eu de l'ictère il n'y a pas de pigments biliaires. La transformation de l'hémoglobine en urobiline paraît se faire dans ces conditions, sans que la matière colorante passe par l'état de bilirubine. »

Donc en certains cas l'origine extra-hépatique de l'urobiline est incontestable.

§ II. — Urobilinurie, fonction des lésions hépatiques

Il est évident que les pigments biliaires et l'urobiline provenant tous de l'hémoglobine, la déchéance du foie, organe normal de fabrication des pigments biliaires, retentira sur la production d'urobiline.

Le foie normal suffit à éliminer à l'état de pigments biliaires (animaux sains) les déchets globulaires. S'il devient insuffisant, il ne pourra suffire à sa tâche. Comment se résoudra la question ?

D'après M. Hayem, la transformation de l'hémoglobine en urobiline étant plus facile que la transformation en pigments biliaires, le foie affaibli fabriquera de l'urobiline au lieu de fabriquer des pigments biliaires.

D'après la théorie hématique, l'hémoglobine que le

foie insuffisant ne peut élaborer sera transformée dans le sang en urobiline.

Quant à la théorie histogénique, elle ne peut intervenir ici; elle suppose la préexistence des pigments biliaires. « L'urobilinurie n'a pas la valeur séméiologique qu'on lui attribue d'ordinaire; le plus souvent, ce n'est pas un symptôme d'insuffisance hépatique, c'est *la conséquence de la cholémie* et elle doit être considérée comme un des signes révélateurs les plus importants de cet état. »

Les deux théories hépatique et hématique sont insuffisantes. On ne peut dire, comme M. Hayem, que la fabrication de l'urobiline est plus facile que celle des pigments biliaires. Tout ce qu'on peut dire, c'est que, *in vitro*, expérimentalement nous passons directement du corps hémoglobine ou hématine au corps urobiline, mais cela — non pas parce que la réaction est plus facile, l'urobiline étant un produit de réduction plus avancée que les pigments biliaires -- mais parce que nous ne savons pas nous arrêter à l'étape pigments biliaires. Nos réactions sont trop brutales. Elles sont du même ordre que les réactions qui s'accomplissent dans l'organisme, mais elles n'en ont pas l'extrême perfection.

On ne conçoit pas le foie organe spécial de réduction de l'hémoglobine en pigments biliaires dépassant le but parce qu'il est insuffisant. Voyons, du reste, ce qui se passe pour les autres fonctions de la cellule hépatique lorsque celle-ci est altérée.

Prenons le foie organe de transformation des déchets azotés en urée. Expérimentalement, la transformation

des matières albuminoïdes en urée est au moins aussi facile que leur transformation en leucine et tyrosine par exemple. Dans le dédoublement des matières protéiques sous l'influence de l'hydrate de baryte au-dessus de 100° (Schutzenberger), on obtient simultanément en même temps que des dérivés amidés (leucines), des acides gras, de l'ammoniaque et de l'acide carbonique en proportion correspondant à la composition de l'urée.

De plus, Béchamp (*Ann. de Ch. et de Ph.*, t. LXVIII, p. 348, et Ritter (*C. R. Ac. des Sc.*, t. LXXIII, p. 1219) obtiennent la formation de l'urée dans l'oxydation des matières organiques par le permanganate de potassium, ce qui, on en conviendra, est une réaction simple. Il faut reconnaître que ces résultats ont été contestés et que la prétendue urée obtenue n'est autre que la guanidine, c'est-à-dire un corps très voisin (la guanidine ne diffère de l'urée que par la substitution du groupe Az H à un atome d'O).

$$\text{Guanidine} : H - Az = C < \begin{matrix} Az\,H^2. \\ Az\,H^2. \end{matrix}$$

$$\text{Urée} : O = C < \begin{matrix} Az\,H^2. \\ Az\,H^2. \end{matrix}$$

De même la fusion potassique des matières albuminoïdes donne de l'acide cyanique et de l'ammoniaque, c'est-à-dire les éléments du cyanate d'ammonium dont la transformation isomérique donne l'urée.

On voit donc, qu'en définitive, la production d'urée à partir des matières albuminoïdes, est bien plus facile que la production des leucines.

Pouvons-nous conclure que le foie devenu insuffisant

fabriquera, de ce fait, plus d'urée ? Mais nullement. La transformation des matières albuminoïdes sera entravée dans sa progression vers le dernier terme, l'urée ; et l'insuffisance du foie se traduira par la diminution du rapport azoturique.

Donc, quel que soit le processus, hydratation, dédoublement, oxydation, par lequel les matières albuminoïdes sont transformées en urée, ce processus, loin de s'exagérer, deviendra incomplet, ce qui est naturel. Les déchets azotés seront éliminés avant d'avoir atteint leur terme ultime normal.

De même pour la fonction glycogénique. Le foie à l'état normal transforme le glucose, $c^6\ H^{12}\ o^6$, résultat de la digestion des matières amylacées, en glycogène $(c^6H^{10}o^5)^6$, H^2o. C'est une complication de la molécule.

La cellule hépatique est-elle altérée ? On ne la voit pas exagérer le processus de la transformation et donner des produits de condensation plus élevée que le glycogène.

Elle laisse passer simplement les produits à transformer que le sang lui amenait. Le glycose passe inaltéré dans le sang et de là dans l'urine.

Il en sera de même de la fonction biligénique. La cellule hépatique normale fabrique des pigments biliaires intermédiaires comme degré de réduction entre l'hématine et l'urobiline. Si, pour une cause quelconque, elle devient insuffisante, elle laissera l'hématine inaltérée comme elle laisse passer le glycose qu'elle ne peut transformer ou bien elle donnera des produits intermédiaires entre l'hématine et les pigments biliaires, de même qu'elle donnera des produits inter-

médiaires entre les albuminoïdes et l'urée. Mais en aucun cas elle ne donnera des produits de réduction plus avancée que les pigments biliaires qui constituent son produit normal.

Il y a une autre raison d'ordre expérimental. Si on fait des injections d'eau distillée intraveineuses chez un animal muni d'un fistule biliaire, la bile s'épaissit, on peut observer de l'ictère, de l'urobilinurie, mais on ne constate pas d'augmentation de la quantité d'urobiline que la bile renferme normalement.

Donc, la cellule hépatique fonctionnant comme organe éliminateur des déchets pigmentaires, ne peut produire de l'urobiline.

Passons à la théorie hématique.

On constate expérimentalement que les solutions d'hémoglobine abandonnées à elles-mêmes, donnent de l'urobiline. D'après la théorie hématique, cette transformation aurait lieu dans le sang et les déchets globulaires seraient ainsi tranformés en urobiline.

Cette théorie me semble inacceptable pour l'excellente raison que le sang est un milieu oxydant et non pas réducteur et que l'hémoglobine devient urobiline par réduction.

Nous aurons, du reste, l'occasion de revenir avec détails sur cette question.

La seule théorie acceptable, me semble être la théorie histogénique de MM. Kiener et Engel appliquée non plus seulement aux pigments biliaires, mais encore aux déchets globulaires.

Au contact des tissus — milieu réducteur — les déchets globulaires s'hydrogènent, s'hydratent et donnent de l'urobiline.

Le pouvoir réducteur des tissus n'est pas à démontrer. Je n'ai pas la prétention d'avoir découvert que dans les phénomènes biologiques, les réactions d'oxydation jouent un grand rôle. L'hémoglobine n'a d'autre fonction que de porter aux éléments cellulaires l'oxygène nécessaire à leur activité.

Nous reprendrons au profit de cette théorie, l'expérience de la transformation de l'hémoglobine en urobiline. L'hémoglobine ainsi morte, n'est plus le merveilleux instrument de transport de l'oxygène aux éléments cellulaires, elle devient une matière organique vulgaire, réductrice. Elle s'oxyde aux dépens des pigments que ses transformations cadavériques mettent en liberté comme elle s'oxyderait aux dépens de permanganate de potasse, tranformant ainsi ces pigments en urobiline.

De même les déchets globulaires ne donneront pas de l'urobiline tant qu'ils seront dans le sang circulant qu'à chaque révolution se charge d'oxygène au niveau de la surface pulmonaire ; mais au contact des tissus, ils pourront être réduits et donneront de l'urobiline.

Tant que le foie est sain,et que l'apport des déchets globulaires n'est pas exagéré, leur transformation en pigments biliaires et leur expulsion sous cette forme est assurée.

Mais le foie devient-il insuffisant ou l'apport des matériaux à transformer est-il exagéré ? Alors le foie transformera ce qu'il pourra en pigments biliaires, le reste sera réduit par les tissus, en général, et le foie lui-même fonctionnant alors non pas comme organe biligénérateur avarié, mais comme tissu réducteur banal.

Les expériences d'Ehrlich démontrent expérimentalement le pouvoir réducteur des tissus.

« La méthode d'Ehrlich consiste à faire pénétrer dans le sang durant la vie, à l'état de sels de soude solubles, le bleu d'alizarine ou celui de céruléine, substances très colorées mais aptes en s'unissant à l'hydrogène, à donner des corps incolores.

La disparition de la couleur bleue permet de déterminer à première vue le pouvoir réducteur hydrogénant de chaque tissu.

Après que ces injections ont été faites, on ouvre l'animal et on examine aussitôt la coloration de ses divers organes. Ces expériences ont donné les résultats suivants :

Après l'injection, le sérum du sang est bleu ainsi que la lymphe et la synovie. D'autres tissus, au contraire, sont complètement décolorés. Parmi les organes glandulaires qui produisent une réduction très énergique, il faut d'abord placer le foie. Les coupes sont tout à fait exemptes de bleu au miscroscope sauf la lumière des canaux biliaires. Les cellules hépatiques constituent donc un milieu éminemment réducteur.

La partie centrale des reins, reste très bleue, tandis que l'écorce est complétement décolorée.» (A. Gautier, *La chimie de la cellule vivante.*)

Il est naturel d'admettre que la réduction qui s'exerce dans les tissus à l'égard du bleu d'alizarine ou de céruleine doit se manifester de la même façon pour les déchets pigmentaires.

Retenons aussi de ces expériences que le sérum est bleu, donc dans le sang il ne se fait pas de réductions. Nouvel argument contre la théorie hématique.

Mais le problème n'est pas encore résolu. Si telle est

la source de l'urobiline, nous devons la retrouver dans le sérum avant son élimination par la voie urinaire et nous nous heurtons alors aux constatations de M. Hersher, plutôt peu encourageantes pour la théorie histogénique amplifiée. Eh bien :

1° L'absence d'urobiline dans le sérum n'est pas démontrée dans la majorité des cas envisagés par M. Hersher ;

2° Serait-elle démontrée, elle n'infirmerait en rien la théorie proposée.

I. *Elle n'est pas prouvée.*

M. Hersher ayant examiné le sérum de beaucoup de malades présentant une urobilinurie marquée et ayant constaté l'absence d'urobiline dans ce sérum conclut : « Il existe une urobilinurie d'origine rénale et cette variété d'urobilinurie est la plus fréquente. »

D'autre part, nombreux sont les auteurs qui ont fréquemment trouvé de l'urobiline dans le sérum de leurs malades. Certains même, M. Gautrelet par exemple, affirment que l'urobiline existe physiologiquement dans le sérum.

M. Hayem dit (*Le Sang*, p. 509) :

« L'urobiline est en quelque sorte le pigment du foie dégénéré. Les nombreuses observations que j'ai recueillies sur ce sujet, dans ces dernières années, ne peuvent me laisser aucun doute sur ce sujet », et page 516, en note : « Tout ce chapitre de l'ictère et de l'urobilinurie n'est que le résumé d'un grand nombre d'observations dans lesquelles nous avons fait parallèlement l'étude des urines, du *sérum* du sang et, à l'occasion, de la

bile. Nous avons dû, pour ne pas l'allonger outre-mesure, nous abstenir de publier ces observations cliniques ».

Il n'y a pas de doutes à conserver. M. Hayem attribue à l'urobiline une origine hépatique. Il a étudié le sérum du sang de ses malades. Il serait irrespectueux d'imaginer qu'il n'y a pas trouvé d'urobiline.

Quelle est la raison de ces divergences ?

La bonne foi des expérimentateurs étant évidemment hors de cause, il faut en chercher la raison dans la façon de conduire les expériences.

Dans 52 observations sur 57, seul, l'examen spectroscopique a été pratiqué sur une épaisseur de 6 à 7 millimètres de sérum.

On lit, d'autre part, page 74 de la Thèse de M. Hersher . « L'examen peut être pratiqué à l'aide du grand spectroscope, mais le plus souvent le simple petit spectroscope à vision directe, dont l'usage a été vulgarisé par le professeur Hayem, suffit pour les recherches cliniques. »

J'ai dit, au début de ce travail, ce qu'il fallait penser de la méthode spectroscopique, ce qui me dispensera d'entrer dans de nouveaux détails. Je rappellerai simplement :

D'abord, que la sensibilité de la méthode dépend essentiellement de la dispersion du spectroscope employé, de l'intensité de la source éclairante, la même solution donnant une bande visible pour une certaine intensité, invisible si on modifie cette intensité. Ce ne semble pas être l'avis de M. Hersher qui, si on en juge

par le passage cité ci-dessus, est très sobre de détails sur le spectroscope employé.

Ensuite je rappellerai aussi que la sensibilité de la méthode est très limitée, surtout lorsque, ce qui est le cas général dans la thèse étudiée, on ne peut examiner le liquide que sous une faible épaisseur (6 à 7 millimètres). Ecoutons, d'ailleurs, l'auteur lui-même (p. 51) : « Prenant une certaine quantité d'ascite nous lui ajoutions un peu d'urine urobilinique et nous arrivions par tâtonnements à constater qu'à un certain degré de dilution nous ne pouvions plus caractériser par le spectroscope l'urobiline dans ce mélange. Si nous regardions sous une faible épaisseur nous ne voyions rien ; si nous augmentions l'épaisseur le spectre s'éteignait; nous additionnions alors le liquide d'une faible couche d'eau, mais la quantité d'urobiline contenue dans le mélange était si faible que, même après des examens répétés et une longue attente nous n'arrivions pas à la reconnaître d'une manière certaine par l'examen spectroscopique.

Agitant alors une grande quantité du liquide dilué avec de l'alcool amylique, puis, après décantation, concentrant cet alcool par évaporation, nous arrivions à obtenir une fluorescence nette et une raie très manifeste. La réaction chimique est donc beaucoup plus sensible que la réaction spectrale, à condition de disposer d'une quantité considérable de liquide à examiner. »

Cela me semble très démonstratif. Voilà un liquide dans lequel existe de l'urobiline, parce que l'examen chimique le démontre et surtout parce qu'on en a mis,

et l'examen spectroscopique, pratiqué probablement comme pour les examens de sérum, ne l'y décèle pas. On ne peut cependant pas en conclure : absence d'urobiline.

Si donc nous pouvons admettre que, dans les 52 observations pour lesquelles l'examen chimique n'a pas été pratiqué, il n'existait pas d'urobilinémie abondante, elles ne prouvent pas l'absence absolue d'urobiline dans le sérum.

Est-il possible que si l'urobiline a une origine extra-rénale elle puisse exister en quantité notable dans l'urine, sans exister en même temps en quantité notable dans le sérum ?

En aucun cas, dans les observations de M. Hersher, il n'y a eu de dosage de l'urobiline. La plus ou moins grande abondance de ce pigment a été déterminée approximativement par l'intensité de ses réactions spectroscopiques ou chimiques.

Or, dans une urine normale dont le chromogène a été oxydé, on ne peut qualifier de très abondante la quantité d'urobiline qui y est continue. Malgré cela, les réactions qu'elle fournit sont des plus nettes.

En parcourant les observations de M. Hersher, on constate que, dans la majorité des cas, les urines étaient rares, 4 ou 500 centimètres cubes ; un individu normal émet sa quantité d'urobiline en 1.500 centimètres cubes d'urine environ. Si on imagine cette quantité d'urobiline répartie en 500 centimètres cubes seulement, les réactions seront beaucoup plus nettes. Pourrons-nous en conclure : urobilinurie abondante ?

Il est bien probable qu'en l'absence de dosage, bien

des cas étiquetés : urobilinurie abondante, ne méritaient pas cette qualification.

Dans cinq cas (observ. 1, 2, 3, 16 et 17), on a pu opérer sur des quantités beaucoup plus grandes de liquide d'ascite ou de sérum obtenu par saignée. Les réactions spectroscopiques et chimiques ont été négatives : il est arbitraire de conclure que, dans tous les cas où l'examen spectroscopique seul a été pratiqué, ses résultats sont acceptables, sous le prétexte que dans cinq cas, ayant été employé concurremment avec l'examen chimique, il a donné les mêmes résultats négatifs.

La portée de ces cinq observations serait, malgré tout, très importante au point de vue qui nous occupe, si nous ne pouvions démontrer que *l'absence d'urobiline dans le sérum n'implique pas l'origine purement rénale de l'urobiline.*

II. — *L'absence d'urobiline dans le sérum n'infirme en rien la théorie proposée pour l'origine de l'urobiline.*

Je crois incontestable que le rein est une des principales sources de l'urobiline. Le rein ayant un pouvoir réducteur, doit donner de l'urobiline toutes les fois qu'il se trouve en contact de corps susceptibles, par réduction, de donner de l'urobiline.

Pour démontrer son pouvoir réducteur, M. Hersher invoque d'abord les expériences d'Ehrlich ci-dessus mentionnées. C'est très bien, mais ces expériences démontrent aussi le pouvoir réducteur du foie, par

exemple, et de bien d'autres tissus. Pourquoi ne les appliquer qu'au rein ?

M. Hersher démontre ensuite le pouvoir réducteur du rein en transformant une solution de bilirubine en urobiline, par contact prolongé avec du tissu du rein. Il est évident que l'expérience aurait réussi avec du foie ou du muscle ou tout autre tissu.

Il est donc arbitraire de ne tenir compte que pour le rein d'une propriété qui appartient à tous les autres tissus.

Mais alors pourquoi donc le pouvoir réducteur du rein est-il si manifeste (urobilinurie abondante avec urobilinémie douteuse), tandis qu'il n'en est pas ainsi des autres tissus ?

Cela tient à ce que l'urobiline produite par le rein est aussitôt expulsée dans l'urine, milieu réducteur, où elle est à l'abri d'une oxydation ultérieure. Au contraire, l'urobiline produite dans les autres tissus rentre aussitôt dans la circulation générale où elle se trouve en présence d'oxygène que lui fournit complaisamment l'oxyhémoglobine des globules sanguins. Si cette urobiline est en petite quantité la transformation sera totale et on ne trouvera pas d'urobiline dans le sérum, on n'y trouvera que les produits de son oxydation, le pigment rouge-brun. Ce pigment passera inaperçu souvent, car ses réactions chimiques sont peu nettes et ses réactions spectroscopiques se confondent avec celles des pigments biliaires. On constatera alors dans le sérum l'absence d'urobiline sans pouvoir y constater la présence du pigment qui en dérive par oxydation, c'est le cas des observations de M. Hersher.

J'ai insisté sur l'équivalence, au point de vue de leur

signification clinique, de l'urobiline et du pigment rouge-brun; celui-ci négligé forcément par suite de l'absence de réactions caractéristiques. On voit qu'elle se confirme.

Si, au contraire, l'urobiline provenant de la réduction par les tissus des déchets hémoglobiniques est en grande quantité, une partie seulement sera transformée en pigment rouge-brun et ce qui en restera pourra être manifesté. C'est le cas des nombreuses observations de M. Hayem.

Dans le rein, la situation n'est pas la même ; l'équilibre est rompu au profit de l'urobiline qui aussitôt produite passe dans l'urine et est ainsi soustraite à la réaction inverse.

Il est une autre raison pour laquelle l'urobiline pourra ne pas exister dans le sérum en bien des cas. Lorsque les pigments à transformer sont en quantité trop considérable les tissus pourront être insuffisants pour amener ces déchets à l'état d'urobiline. La réduction sera incomplète et au lieu d'avoir de l'urobiline nous aurons des pigments rouge-brun.

Ce pigment rouge-brun au niveau du rein sera partiellement réduit à l'état d'urobiline et nous aurons dans l'urine un mélange d'urobiline et de pigments modifiés. Ce sera le cas de la cirrhose atrophique avec acholie pigmentaire.

J'ai essayé de démontrer directement l'influence oxydante de l'hémoglobine sur l'urobiline. On trouvera à la fin de ce travail l'exposé de ces expériences. On tiendra compte que j'ai été obligé de me placer dans des conditions bien inférieures à celles qui sont réalisées physiologiquement.

C'est ainsi que, au lieu d'employer de l'hémoglobine vivante, je n'ai pu employer qu'une dissolution d'hémoglobine.

J'ai dû remplacer l'oxydation pulmonaire si parfaite par une simle agitation à l'air ou un courant d'oxygène.

Malgré cela les résultats ont été assez nets et surtout assez constants pour que j'aie cru devoir les rapporter.

III. — Urobilinurie par suite de troubles dans l'expulsion des pigments biliaires.

Ces troubles peuvent être dus à trois causes principales :

1° Obstacle mécanique dans la circulation de la bile dans les voies hépatiques ;

2° Hyperfonctionnement du foie (cirrhose hypertrophique biliaire par exemple) ;

3° Résorption de la bile due soit à l'épaississement de cette dernière, soit à l'encombrement des cellules hépatiques restantes, d'après Kiener et Engel, dans le cas d'atrophie d'une grande partie des cellules hépatiques (poussées d'ictère dans la cirrhose atrophique).

Ce que nous avons dit dans le paragraphe précédent, s'appliquera avec plus de raison encore aux pigments biliaires résorbés.

Ces pigments seront réduits dans les tissus, oxydés dans le sang, réduits de nouveau dans le rein, cette dernière réaction étant favorable à l'urobiline pour les raisons indiquées plus haut.

Toutes les alternatives seront possibles.

A l'état normal les déchets pigmentaires sont éliminés à l'état de bilirubine. La faible partie qui reste dans la circulation est très facilement réduite dans les tissus, non moins facilement oxydée dans le sang, réduite à nouveau dans le rein et comme il y en a peu la réduction est plus avancée que le stade urobiline. Nous avons le chromogène de l'urobiline qui existe dans toute urine normale.

La quantité de pigments biliaires résorbée augmente-t-elle ? Ils sont réduits par les tissus, le foie d'abord, à l'état d'urobiline, celle-ci est oxydée dans le sang. Les produits d'oxydation sont de nouveau ramenés à l'état d'urobiline dans le rein et expulsés sous cette forme.

Enfin si la quantité de pigments biliaires devient considérable une partie seulement est réduite par les tissus. La réduction est incomplète. Elle ne donne que des pigments modifiés avec une quantité variable d'urobiline qui dans le sang redonnera du pigment rouge-brun. Dans le sang nous aurons donc, suivant la proportion des pigments biliaires résorbés, beaucoup de pigments biliaires, c'est le cas de l'ictère ordinaire, ou peu de pigments biliaires et beaucoup de pigments modifiés; c'est le cas de l'ictère hémaphéique.

Dans l'urine, dans le premier cas, nous trouverons des pigments biliaires et des pigments modifiés, provenant en partie des pigments du sérum qui ont filtré à travers le rein en partie, de la réduction d'une fraction des pigments biliaires par le rein. Dans le deuxième cas (peu de pigments biliaires dans le sérum), nous pourrons observer ou non des pigments biliaires, puis des pigments modifiés dont une partie aura été réduite

à l'état d'urobiline dans son passage à travers le rein. C'est le type des urines hémaphéiques.

Il est un cas quelque peu embarrassant, si on ne tient pas compte de l'assimilation de l'urobiline aux pigments modifiés, au point de vue clinique, et qui nous semble, au contraire, recevoir une explication très rationnelle si on tient compte de cette assimilation évidente, pour peu qu'on y réfléchisse.

Laissons M. Hersher exposer le cas et le discuter (p. 59 de sa thèse) : « Dans les cas d'ictère intense, on constate, dit-on, de la bile dans l'urine et pas d'urobiline ; cela est absolument certain, mais tout d'abord ce fait n'est pas constant et il nous paraît plutôt rare. On peut, en outre, l'expliquer assez facilement de la manière suivante : Il est très permis de supposer, en effet, que le rein, recevant une très grande quantité de pigments biliaires à transformer en urobiline, est en quelque sorte stupéfié et perd son pouvoir réducteur ; les pigments biliaires passent alors dans l'urine sans être transformés en urobiline. Ceci ne nous paraît pas une pure hypothèse, car dans un cas que nous venons d'observer l'ictère était très intense, l'urine contenait en abondance des pigments biliaires, mais ni urobiline ni chromogène ; quelques jours plus tard, l'ictère ayant un peu diminué, l'urine était encore riche en pigments biliaires, mais contenait en outre une quantité considérable d'urobiline. Il est d'ailleurs établi aujourd'hui qu'à la phase terminale des ictères intenses, il se produit un phénomène qu'on a qualifié d'hémaphéisme secondaire. Pendant la période de déclin de ces ictères, les pigments biliaires diminuent dans les urines et, en

même temps, apparaît de l'urobiline, puis finalement l'urobiline seule apparaît dans les urines. Le rein ne recevant plus qu'une quantité modérée de pigments biliaires, redevient apte à les transformer en urobiline, et quand ces pigments ne sont plus apportés qu'en quantité moyenne, tout est à nouveau converti en urobiline.

. . . . . .

« Bien plus, divers auteurs, Mya et Patella en particulier, ont établi que dans l'ictère par stase biliaire, il existe constamment au début de l'affection une phase d'urobilinurie..... Quoi qu'il en soit, on peut diviser en trois phases l'état des urines dans de tels cas : première période, urobilinurie ; deuxième période, bilirubinurie ; troisième période, urobilinurie.

« Ces faits se comprennent admirablement bien si on admet la théorie de l'origine rénale de l'urobiline. Au début, stase biliaire commençante, le rein, en vertu de son pouvoir réducteur transforme en urobiline les pigments qui lui sont apportés en quantité moyenne ; puis la stase augmente, les pigments biliaires arrivent au rein en très grande quantité ; pendant un certain temps, toujours peut-être dans quelque cas, le rein continue à transformer une partie des pigments en urobiline, l'excès passe directement dans l'urine à l'état de pigments biliaires ; puis le rein succombant à l'effort qu'il doit produire, perd sa propriété réductrice, la bilirubinurie pure est constituée ; il n'y a plus d'urobiline et même comme dans un cas que nous venons d'observer, il n'existe plus dans l'urine de chromogène de l'urobiline. Vienne alors la stase biliaire à diminuer, le rein retrouve son pouvoir réducteur ; et l'urobiline apparaît

dans l'urine pour disparaître seulement lorsque la cholémie a complètement cessé.

« Quelle autre théorie parmi celles qui ont été émises serait capable de rendre aussi bien compte des faits observés ? »

On le voit, dans ce passage il est question de pigments biliaires normaux et d'urobiline mais nullement de pigments modifiés.

J'avoue ne pas partager d'admiration de M. Hersher pour son explication. Le fait ne peut s'expliquer que si on tient compte des pigments modifiés.

Je comprends mal ce rein « succombant à l'effort qu'il doit produire, qui perd sa propriété réductrice » pour la retrouver brusquement lorsque la stase biliaire vient à diminuer. Telle une bête rétive qui ne consent à marcher qu'à la condition qu'on la débarrasse d'une partie de sa charge. Je ne crois pas le rein capable de pareils caprices.

Il ne perd pas son pouvoir réducteur pour le retrouver ensuite. Il réduit d'une façon permanente ce qu'il peut réduire des pigments biliaires qui lui sont apportés. Dans le cas où l'apport est modéré (début et décroissance), il peut amener une partie de ces pigments biliaires à l'état d'urobiline. Si, au contraire, l'apport est exagéré (période d'état), le pouvoir réducteur du rein n'étant pas modifié, la réduction s'arrêtera avant d'être arrivée au terme urobiline; nous n'aurons au lieu d'urobiline que des pigments modifiés et, comme ils ne donnent ni bande dans le spectroscope ni fluorescence verte, on n'en tient pas compte.

Quant au chromogène il est parfaitement inutile de

s'étonner de ne pas le rencontrer dans les urines à cette période. Le rein impuissant à donner de l'urobiline n'ira pas, à plus forte raison, jusqu'au chromogène qui est de l'urobiline réduite.

De l'ictère hémaphéique. — L'ictère hémaphéique dont nous avons déjà eu l'occasion de parler est caractérisé d'après M. le professeur Hayem, par la présence dans le sang d'une petite quantité de pigments biliaires associée à beaucoup de pigments rouge brun.

Il en résulte pour la peau une coloration un peu différente de la coloration ictérique franche. La teinte est d'un jaune plus sale, plus terreux. Cette teinte peut être étendue à tout le tégument dans les cas intenses. Dans les cas légers, elle est localisée en certains lieux d'élection qui sont : la face, les régions plantaire et palmaire.

Le sérum est plus ou moins coloré suivant la proportion de pigments qu'il contient. La présence d'une petite quantité de bilirubine lui donne des reflets verdâtres.

Dans les urines il n'y a généralement pas de pigments biliaires. Elles donnent la réaction de Gubler, c'est-à-dire que, traitées par l'acide azotique légèrement nitreux, elles donnent à la surface de séparation des deux liquides un anneau d'un brun acajou.

Elles renferment de l'urobiline.

Au spectroscope elles effacent la partie droite du spectre. En d'autres termes, elles contiennent une proportion anormale de pigments modifiés révélés par l'effacement de la partie droite du spectre en l'absence

de pigments biliaires, et de l'urobiline manifestée par ses réactions directes, et la réaction de Gubler qui ré sulte, en réalité, d'une transformation par oxydation de l'urobiline et pigments voisins en pigments plus oxygénés.

On voit donc que dans cette théorie, les pigments modifiés jouent un rôle capital. Elle est généralement acceptée en France, elle nous semble très rationnelle ; et nous n'aurions pas insisté sur ce point si une thèse récente (R. Druault-Aubin, *Sur la nature de l'ictère hémaphéique*, Paris, 1903), inspirée par M. le professeur Gilbert, n'était venue combattre cette théorie. Comme elle intéresse un point important de l'histoire de l'urobiline, je me crois obligé d'en dire quelques mots.

La première raison invoquée par M. Druault-Aubin est que le pigment rouge-brun est mal défini, impur et de nature chimique indéfinie, ses réactions spectroscopiques peu nettes et qu'il semble répondre comme l'antique hémaphéine de Gubler à un mélange de produits multiples.

C'est entendu, les pigments modifiés sont mal définis ; mais sous le prétexte qu'un pigment n'a pas la complaisance de nous offrir une jolie bande au spectroscope et une belle fluorescence par des réactifs appropriés, doit-on lui contester le droit de colorer nos téguments. La lune n'a pas attendu l'invention de la lunette astronomique pour nous éclairer.

Puis viennent des raisons d'ordre clinique dans le détail desquelles nous n'avons pas à entrer puisqu'elles s'adressent à la théorie hépatique que nous n'adoptons pas.

D'après MM. Gilbert et Hersher, « l'ictère hémaphéique est dû à une cholémie légère accompagnée d'une oligurie marquée.

Conséquence d'une cholémie ordinaire mais légère, il tire sa caractéristique de l'état des urines qui l'accompagnent : urines concentrées et riches en urobiline. »

La cholémie habituelle dans l'ictère hémaphéique, nous l'admettons. Quant à la participation des pigments rouge-brun, aucune raison ne nous autorise à la nier. J'emprunte un exemple à M. Hayem, (*Le sang*, p. 515) : « Teinte ictérique, légère, généralisée..... Le sérum du sang est ictérique, mais moins foncé que dans l'ictère ordinaire ; on y reconnaît au spectroscope la présence de pigments biliaires ne donnant pas la réaction de Gmelin et une proportion très faible (douteuse même) d'urobiline.,... »

Cet exemple est donné par M. Hayem comme un cas d'ictère hémaphéique type.

Le sérum ne donne pas la réaction Gmelin. Cela ne démontre pas l'absence totale de bilirubine ; j'en ai donné un exemple au début de ce travail, mais cela dénote qu'elle existe dans le sérum en très minime quantité, $^1/_{40000}$, d'après M. Gilbert lui-même. Or, dans un tel état de dilution, la coloration que la bilirubine doit communiquer aux téguments ne doit guère être sensible, et il me semble bien plus naturel d'attribuer cette coloration aux pigments modifiés qui existent simultanément dans le sérum (réaction spectroscopique en l'absence de pigments biliaires).

Quant au rôle de l'oligurie dans le syndrome hémaphéique, j'avoue ne pas le comprendre.

Pour le démontrer, M. Druault-Aubin établit expérimentalement qu'en diluant suffisamment une urine hémaphéique, on arrive à reproduire les caractères d'une urine normale, et qu'inversement, en concentrant une urine normale, on arrive à reproduire les caractères d'une urine hémaphéique.

Je ne saisis pas l'importance de cette démonstration dont le besoin n'était pas urgent, le fait étant évident.

Nous avons déjà dit que l'ictère hémaphéique était caractérisé par la présence dans le sérum de pigments biliaires en petite quantité avec prépondérance des pigments modifiés.

Il en résultera dans l'urine l'élimination d'une quantité anormale de pigments biliaires (ceux-ci en quantité minime ou nulle, le pouvoir réducteur du rein étant généralement suffisant pour réduire la faible quantité qui existe dans le sérum) à l'état de pigments modifiés ou d'urobiline.

Si la quantité d'urine émise quotidiennement est faible, ce qui est d'ailleurs le cas général, la présence de ces pigments sera très manifeste. A la seule inspection des urines, on songera à l'ictère hémaphéique.

Si la quantité d'urine émise est plus considérable pour la même élimination de pigments anormaux, par suite pour le même degré d'ictère hémaphéique, les urines seront moins foncées, la réaction de Gubler sera moins nette. Le diagnostic, à la seule inspection des urines, sera moins facile, mais cela ne changera rien à la nature de l'ictère. Un individu normal émet une certaine quantité d'urobiline, sous forme de chromogène généralement, ce dernier donnant de l'urobiline par

simple exposition à l'air, dans environ 1,500 grammes d'urine. Le maximum, d'après Hoppe Seyler, est 0,14.

Supposons un ictérique hémaphéique éliminant trois fois plus d'urobiline en deux fois moins d'urine.

Si nous étendons ces urines de cinq fois leur volume d'eau, nous obtiendrons un liquide qui renfermera par litre la même quantité d'urobiline que l'urine d'un individu normal. Elle aura le même aspect, la même intensité de réaction de Gubler. Mais que prouver par là?

Prenons l'urine de l'individu normal. Réduisons-là au sixième. Sous le même volume elle contiendra autant d'urobiline que celle d'un ictérique urinant 1.500 grammes par jour et éliminant six fois plus d'urobiline qu'un individu normal. Mais encore quelle conclusion en tirer?

J'ai eu occasion d'observer récemment, dans le service de M. le professeur agrégé Morel, à l'Hôtel-Dieu, deux malades, les nos 25 et 26 de la salle Saint-Sébastien.

N° 25. — Teinte hémaphéique très légère des téguments, surtout prononcée aux régions palmaire et plantaire.

Ascite ponctionnée déjà trois fois, actuellement stationnaire.

Foie de volume normal. Rate un peu grosse (1).

Matières fécales normalement colorées.

Urines : 3 litres par jour. Légèrement plus foncées que normalement.

(1) L'examen clinique a été fait par M. le Dr Morel, ce qui est la meilleure garantie d'exactitude qu'on puisse en donner.

Elles renferment 0 gramme 42 de pigments modifiés par 3 litres. Gmelin négatif. Elimination quotidienne d'urée = 30 grammes.

Rapport azoturique : 0,86 un peu inférieur à la normale, par conséquent. En l'absence de toute cause de déglobulisation exagérée avec un foie à peu près suffisant, l'urobilinurie du malade ne peut être un signe que de cholémie légère (absence de coloration des conjonctives).

Voilà donc un malade qui a beaucoup de titres à l'ictère hémaphéique : teinte des téguments, cholémie légère, élimination anormale des pigments modifiés.

Mais il a le tort d'éliminer ses pigments dilués dans trois litres d'urine. Le jour où, sans modification de son état pigmentaire, il urinera beaucoup moins, méritera-t-il mieux la dénomination d'hémaphéique ?

Son voisin, le n° 26, a une teinte hémaphéique plus prononcée avec même une teinte subictérique des conjonctives et de la muqueuse sublinguale. Ascite : on lui a retiré par ponction 5 litres d'un liquide citrin donnant un Gmelin négatif, le Huppert léger, mais incontestable, réactions de l'urobiline positives.

Donc, cholémie légère.

Les urines sont assez rares, 700 grammes. Gmelin et Huppert négatifs. Donc, pas de pigments biliaires. Gubler intense. Le dosage des pigments modifiés donne 0 gramme 87 par jour, c'est-à-dire six fois plus environ qu'un individu normal.

Ce malade est dans la règle de M. Gilbert. Son ictère, sans hésitation possible, mérite la dénomination d'hémaphéique. Mais devrons-nous la lui contester le jour

où il éliminera la même quantité de pigments anormaux dans trois litres d'urine sous l'influence de la théobromine par exemple ?

Non. Il est évident que son ictère n'aura pas changé de nature. La seule inspection des urines ne nous permettra pas de faire un diagnostic immédat, mais c'est tout.

Pour conclure sur ce point particulier, nous admettrons avec M. Hayem que l'ictère hémaphéique est un ictère polypigmentaire dont la teinte se rapproche plus ou moins de l'ictère biliphéique, suivant que la proportion des pigments biliaires, dans le mélange, sera plus ou moins forte.

Les seuls facteurs qui interviennent sont la quantité et la nature des pigments existant dans le sérum et éliminés dans l'urine, quelle que soit la quantité de cette dernière.

Quelques exemples — J'ai déjà dit que mon expérience personnelle ne me permet pas de verser dans le débat de nouveaux faits. Aussi bien le besoin ne s'en fait pas sentir et on peut très bien éclairer sa religion sur le sujet étudié d'après les matériaux déjà accumulés.

Je crois utile cependant de préciser mes déductions, d'illustrer en quelque sorte les considérations générales qui précèdent de quelques exemples. Je n'en abuserai pas. Je ne pourrais que répéter les mêmes choses et tomber en des redites inutiles.

Exemple I. — Emprunté à la thèse de M. Hersher (observ. I). — Je choisis à dessein un cas dans lequel

on a déterminé l'absence d'urobiline dans le sérum par un procédé autre qu'un vague examen spectroscopique sur une très faible quantité de sérum. Je résume l'observation.

A. — Urobilinurie sans urobilinémie dans l'ictère dit hémaphéique

1° AFFECTIONS HÉPATIQUES

Observation I. — *Cirrhose syphilitique. Urobilinurie extrêmement abondante. Absence d'urobiline dans le sérum et dans le liquide ascitique qui contiennent des pigments biliaires.*

Mme Marie C..., 43 ans, entrée à l'hôpital Broussais, le 21 mars 1901, dans le service du professeur Gilbert.

Antécédents personnels. — Les seuls antécédents pouvant être rattachés à la syphilis consistent en une éruption de gros boutons légèrement suppurés quelque temps avant la naissance d'un enfant actuellement âgé de 15 ans et en bonne santé.

Habitudes alcooliques mal établies : pas de cauchemars, pas de rêves professionnels, seulement des pituites et un léger tremblement de la langue et des doigts.

Maladie actuelle. — A débuté, il y a deux ans, par des troubles digestifs (digestions pénibles, douleurs stomacales, pituites parfois sanguinolentes).

A la même époque epistaxis et hémorragies gingivales.

L'ascite a débuté il y a trois semaines.

Etat actuel. — Malade amaigrie. Facies couperosé, présentant une très légère teinte jaunâtre un peu plus marquée au niveau des conjonctives.

Ascite abondante empêchant l'exploration du foie et de la rate.

Œdème assez marqué avec eczéma variqueux et purpura des membres inférieurs.

Circulation collatérale de la paroi abdominale surtout marquée dans la région sus-ombilicale.

La région hépatique est légèrement douloureuse.

Appareil digestif. — En plus des symptômes déjà mentionnés. Anorexie élective pour le poisson ; constipation habituelle suivie de débâcles : les selles ont une coloration normale, pas d'hémorrhoïdes.

Appareil circulatoire : 104 pulsations à la minute.

Pression artérielle = 13.

Dans les poumons. — Quelques râles ronflants et sibilants des deux côtés.

Urines. — Rares. 550 grammes par 24 heures : foncées elles donnent par addition d'acide nitrique nitreux une belle réaction brun acajou.

L'examen spectroscopique permet de constater un effacement de toute la partie droite du spectre ; en versant, à la surface de l'urine, un peu d'eau et en examinant au spectroscope on voit une forte bande d'absorption à l'union du bleu et du vert.

Les réactions chimiques donnent les réactions de l'urobiline d'une façon intense.

Ces urines renferment donc une très forte proportion d'urobiline, ni indican, ni sucre, ni albumine.

Urée. — 7 gr. 42 par litre : 3 gr. 70 en 24 heures.

L'épreuve glycosurique montre une réduction à froid de la liqueur de Fehling, mais l'examen polarimétrique est négatif. (Absorption de 150 grammes de glycose).

Examen du sang. — Anémie caractérisée surtout par une diminution très marquée de la valeur globulaire.

N = 4.312.100.

R = 2.588.000.

G = 0.60.

B = 6.716.

Serum examiné sous un volume de 4 à 5 centimètres cubes.

Il a une coloration jaune assez marquée avec reflets verdâtres ; l'examen spectroscopique permet de constater l'effacement de toute la partie droite du spectre jusqu'au vert ; la réaction de Gmelin est positive.

L'effacement spectral masquant la région de la raie de l'urobiline, l'addition d'une petite quantité d'eau iodée versée avec précaution à la surface du liquide ne permet à aucun moment, malgré des examens répétés fréquemment et jusqu'après vingt-quatre heures, de constatér la raie de l'urobiline.

Le sérum renfermait donc des pigments biliaires, mais pas d'urobiline. Le 3 avril par ponction on retire sept litres et demi d'un liquide citrin fortement teinté en vert.

Après cette ponction, on constate que le foie est dur, bosselé surtout au niveau de son lobe gauche. Le bord est moins dur que celui d'un foie atteint de cirrhose alcoolique. Il présente deux incisures profondes, siégeant l'une un peu à gauche de la ligne médiane et l'autre à peu près à égale distance des lignes médiane et mamillaire : ces incisures se poursuivent sur la surface de l'organe, qui présente en somme assez bien l'aspect du foie ficelé.

Ses dimensions sont :

13 centimètres sur la ligne médiane.

13 centimètres 5 sur la ligne mamillaire.

17 centimètres sur la ligne scapulaire.

Rate plus volumineuse qu'à l'état normal.

L'examen du liquide ascitique est pratiqué immédiatement après la ponction.

Citrin vert, il produit un effacement de toute la partie droite du spectre et donne par addition d'acide nitrique un léger anneau bleu vert. L'aspect du liquide et la réaction nitrique montrent donc que ce liquide renferme des pigments biliaires. On recherche alors l'urobiline.

L'examen spectroscopique, même sur une épaisseur de 8 centimètres, après addition d'eau iodée à la surface, est négatif.

De même l'examen chimique pratique sur deux litres de liquide. Donc le liquide ascitique ne renferme pas d'urobiline, ce qui est bien conforme à l'absence d'urobiline dans le sérum constatée grâce au spectroscope.

En résumé, il s'agit d'un cirrhose syphilitique du foie ayant entraîné :

1° L'hypertrophie du foie, hypertrophie spéciale ayant abouti au type du foie ficelé.

2° L'hypertrophie de la rate.

3° De l'hypertension portale.

4° De l'hypotension sus-hépatique (oligurie).

5° Des troubles de la circulation biliaire intrahépatique, caractérisés par le passage des pigments biliaires dans le sérum mais pas dans l'urine.

6° Des troubles du chimisme hépatique (insuffisance) prouvés par la diminution de la quantité de l'urée et une ébauche de glycosurie alimentaire et s'accompagnant d'un état particulier ; urobilinurie sans urobilinémie.

Traitement ioduré.

Deuxième et troisième ponction (18 mai). L'examen du liquide ascitique donne lieu aux mêmes conclusions.

A partir de ce moment, la malade urine de plus en plus; ses urines perdent leur caractère primitif, l'urobiline diminue considérablement, au point de disparaître presque totalement, le liquide ascitique ne se reproduit plus et la malade sort de l'hôpital guérie le 17 juillet. Elle n'a pas été revue depuis cette époque.

Le cas examiné ci-dessus rentre évidemment dans le paragraphe 3 de notre discussion. Urobilinurie par suite de troubles dans l'expulsion des pigments biliaires.

L'insuffisance du foie admise par M. Hersher est très mal établie. Elle repose sur l'étude de l'élimination de l'urée et de la fonction glycogénique. La quantité d'u-

rée éliminée par jour 3 gr. 70 est évidemment bien inférieure à la normale, mais la malade atteinte de troubles digestifs, d'anorexie intense, se nourrissait très mal et absorbant très peu, elle ne pouvait éliminer beaucoup.

L'étude du rapport azoturique eut été bien plus profitable à ce point de vue.

Quant à la fonction glycogénique elle est sensiblement normale.

Le malade absorbe 150 grammes de sucre et ses urines ne réduisent pas la liqueur de Fehling et ne donnent rien au polarimètre. La glycosurie a donc été à peine appréciable.

Donc, il y a surtout de la rétention biliaire.

Les tissus suffisent à réduire en pigments modifiés et urobiline la plus grande partie des pigments biliaires retenus dans la circulation. On peut conclure, en effet, des renseignements de l'observation que la cholémie est légère. Le Gmelin dans le sérum est positif, mais il n'est pas dit, comme en d'autres observations, qu'il est intense. — Dans le liquide ascitique le Gmelin est léger. — Les pigments biliaires ne passent pas dans l'urine.

L'urobiline produite dans les tissus par réduction des pigments biliaires, oxydée dans le sang y donne des pigments modifiés (Expériences I, II et III, p. 68). Nous voyons, en effet, que l'examen spectroscopique de sérum montre l'effacement de toute la partie droite du spectre, ce qui, avec un Gmelin léger, permet d'admettre la participation à cet effacement d'une certaine quantité de pigments modifiés. Nous aurons donc dans le sérum une faible proportion de pigments normaux associés à des pigments modifiés.

Ce cas est, du reste, qualifié d'ictère hémaphéique et on sait, nous avons suffisamment insisté sur ce point, que l'ictère hémaphéique est un ictère polypigmentaire.

A niveau du rein, les pigments modifiés du sérum seront plus ou moins complètement réduits à l'état d'urobiline qui, aussitôt expulsée, sera ainsi soustraite à toute oxydation nouvelle. Elle existera donc dans l'urine, alors qu'elle n'existait pas dans le sérum.

Le pouvoir réducteur du rein s'exercera aussi sur les pigments biliaires existant en petite quantité dans le sang et les transformera en pigments réduits. L'urine contiendra donc, ce qui est conforme à l'observation : des pigments modifiés, de l'urobiline et pas de pigments biliaires ; (urines foncées — Gmelin négatif avec effacement intense de la partie droite du spectre — raie de l'urobiline).

Remarquons, en passant, combien est illogique le procédé qui consiste, pour rechercher l'urobiline dans un sérum très coloré, à verser à la surface de l'eau *iodée*, c'est-à-dire un réactif oxydant. L'urobiline dans le sérum risque surtout de se dérober à l'observation, parce qu'elle se transforme en corps plus oxydés. L'emploi de l'eau iodée ne réussira donc qu'à rendre l'observation plus difficile.

L'emploi d'eau iodée est très rationnel pour manifester l'urobiline dans une urine normale, car, dans ce cas, existant en très petite quantité, le pouvoir réducteur du rein est suffisant pour l'amener à l'état de chromogène qui, par oxydation par l'eau iodée, redonnera l'urobiline.

Mais il ne convient pas d'appliquer ce procédé, sans

refléxion, à l'étude du sang. L'emploi d'un liquide réducteur serait bien mieux indiqué, dans les cas où le sérum ne contient pas de pigments biliaires.

Exemple II. — **Emprunté à MM. Kiener et Engel** (Conditions pathogéniques de l'ictère, *Archives de physiologie,* 1887). Je résume :

P..., 28 ans, Habitudes alcooliques datant de 1881. Dyspepsie, tremblement, cauchemars. En octobre 1882, première atteinte d'ictère qui dure dix-sept jours. En 1883, pneumonie du côté gauche avec ictère. En mars 1886, deuxième atteinte d'ictère qui dure dix jours. En novembre 1886, l'ictère reparaît insidieusement accompagné de symptômes dyspeptiques, douleur épigastrique, pyrosis, etc. L'ictère persiste jusqu'au moment de l'entrée à l'hôpital, avec des alternatives d'amélioration et d'aggravation. Les selles étaient par moment décolorées. Au commencement de février, ascite qui détermine l'envoi du malade à l'hôpital le 8 février. Examen, 9 février. Ictère intense. Ascite s'élevant jusqu'à un travers de doigt au-dessous de l'ombilic. Œdème des membres inférieurs. Rate grosse. Amaigrissement notable. Apyrexie. Pas de selles depuis l'entrée.

Urines rares, 250 centimètres cubes. Gubler positif. Gmelin positif. Forte quantité d'urobiline.

Des purgatifs avec jalap et calomel amènent des selles en partie décolorées, en partie vertes.

Les urines toujours rares renferment des pigments biliaires en plus ou moins grande quantité et une forte proportion d'urobiline.

L'ictère décroît à partir du 17 février, Le 18, les selles sont colorées. Ponction le 22 février. On retire 6 lit. 2 d'un liquide riche en matière colorante biliaire ; la recherche de l'urobiline dans cette sérosité est infructueuse.

Fin février. L'ictère continue à se dissiper. La peau prend une teinte terne terreuse. La nuance jaune est encore appréciable aux sclérotiques. Les selles sont inégalement décolorées.

4 mars. — L'ictère augmente. Les selles renferment une certaine proportion d'urobiline et de pigments biliaires. Les urines sont toujours fortement urobiliques.

Le 6 mars, nouvelle ponction de 6 litres 5. On décèle dans le liquide les pigments biliaires et l'urobiline.

Mort le 10 mars après des vomissements de bile pure, une diarrhée abondante de matières brunes et vertes, un ictère plus prononcé.

Autopsie. — On trouve dans la cavité abdominale trois quarts de litre d'une sérosité très jaune et un peu rosée.

Pas de pus, pas de fibrine, pas d'hyperémie notable du péritoine. Grand épiploon ramassé sur lui-même, adhérent par des brides à la rate, au foie, à l'estomac ; autres brides attachant le foie au diaphragme.

Foie. — Poids, 795 grammes ; type de foie granulé. Granulations très jaunes ou verdâtres, quelquefois brun sombre. Granulations généralement petites ; quelques-unes cependant, dépassant le volume d'un gros pois. Les voies biliaires sont libres, vésicule à parois épaisses, renfermant environ dix grammes d'une bile brune, épaissie et granuleuse. Différentes sections pratiquées dans la glande ne montrent aucun indice de dilatation des conduits biliaires.

Rate très volumineuse.

Recherche de l'urobiline dans les humeurs et les tissus pendant la vie.

La peau examinée au spectroscope le 23 février, ne donna pas la bande de l'urobiline.

L'examen spectroscopique des milieux de l'œil donne aussi sous ce rapport un résultat négatif.

La sérosité de l'ascite, résultat de la ponction du 22 février, donne une belle réaction de Gmelin. Pour se débarrasser des pigments biliaires, on précipite l'albumine par ébullition après addition de quelques gouttes d'acide acétique. Le liquide filtré, très limpide et presque incolore, ne présente pas la bande d'absorption.

Le liquide obtenu le 6 mars, observé par le même procédé, offre la bande de l'urobiline très nettement sous une épaisseur de douze centimètres.

Recherche de l'urobiline dans les humeurs et les tissus après la mort.

La sérosité de l'œdème débarrassée de l'albumine et de la matière colorante biliaire par coagulation, montre une bande nette sous une épaisseur de 9 centimètres.

De même le liquide de l'ascite recueilli après la mort, sous une épaisseur de 4 centimètres.

La bile renferme de la bilirubine, de l'hémoglobine, mais pas d'urobiline.

Le sang, examiné après coagulation par la chaleur, ne montre aucun indice de la bande de l'urobiline.

MM. Kiener et Engel concluent : « ces recherches démontrent que l'urobiline est diffusée dans toute l'économie et qu'on peut la retrouver dans les diverses sérosités, mais elle s'y trouve en petite quantité seulement.....

Discussion. — Les paragraphes II et III de notre discussion s'appliquent évidemment à ce cas.

Il y a à la fois insuffisance hépatique (examen nécropsique du foie) et stase biliaire assez considérable (Gmelin très marqué dans le sérum, le liquide ascitique et l'urine, ictère biliphéique intense).

On conçoit donc, dans ces conditions, que la quantité de pigments biliaires à réduire étant considérable, la réduction par les tissus ne puisse les amener à l'état d'urobiline, terme extrême de cette réduction. Il y aura surtout formation de pigments modifiés et en tout cas, la faible proportion d'urobiline qui pourra se produire sera facilement oxydée dans le sang. Il semble cependant, qu'une partie ait pu diffuser dans l'économie et échapper ainsi à cette réoxydation (absence d'urobiline dans le sang après la mort, existence de l'urobiline en faible quantité dans le liquide d'ascite).

Nous trouverons donc dans le sang, des pigments biliaires normaux et des pigments modifiés, ceux-ci provenant à la fois des pigments biliaires normaux résorbés au niveau du foie (stase biliaire) et de la réduction directe par les tissus des déchets d'hémoglobine (insuffisance hépatique). Tant que les pigments normaux existent en grande quantité, ils masquent la présence des pigments modifiés (ictère biliphéique), mais quand l'ictère décroît, les pigments modifiés deviennent alors manifestes (teinte terne, terreuse de la peau à la fin de février ; ictère hémaphéique).

Quant au rein, son pouvoir réducteur s'exercera simultanément sur les pigments normaux et sur les pigments modifiés que lui apporte le sang ; mais il ne pourra suffire à réduire entièrement les pigments normaux et l'urine contiendra simultanément des pigments normaux, des pigments modifiés et de l'urobiline (urines brunes, à Gmelin positif, donnant les réactions de l'urobiline).

Nous ferons des réserves relatives au procédé em-

ployé (entraînement par l'albumine coagulée) pour se débarrasser des pigments biliaires dans les liquides où on recherchait l'urobiline. Le précipité retient toujours une forte quantité d'urobiline. On peut s'en assurer en traitant le précipité obtenu par l'alcool absolu qui dissout l'urobiline et laisse la bilirubine. Il est donc probable que la quantité d'urobiline était plus grande que celle qu'ont trouvée MM. Kiener et Engel.

Remarquons aussi qu'on n'a pas trouvé d'urobiline dans la bile, ce qui ne s'expliquerait pas dans le cas où l'urobiline serait le pigment du foie malade (Hayem).

Exemple III (Emprunté au livre « *le Sang* », de M. le professeur Hayem, page 515). — Jeune homme de 18 ans, atteint depuis plusieurs années d'insuffisance aortique, consécutive à une endocardite d'origine rhumatismale.

Foie tuméfié, urine renfermant habituellement une petite proportion d'urobiline.

Ce malade, après avoir fait quelques excès de boisson et s'être fatigué en travaillant (il est terrassier), entre dans notre service en état d'asystolie.

Cœur très hypertrophié, foie volumineux, urine peu abondante, urobilique ; dyspnée, infiltration légère des membres inférieurs.

L'état asystolique s'aggrave rapidement et il survient une teinte ictérique légère généralisée. Les urines deviennent hémaphéiques ; coloration rouge-brun, pas de réaction de Gmelin, elles renferment des pigments modifiés et de l'urobiline.

Au bout de deux jours, bien que l'ictère n'ait pas disparu, l'urine ne renferme plus que de l'urobiline,

Le sérum du sang est ictérique, mais moins foncé que dans l'ictère ordinaire; on y reconnaît, au spectroscope, la présence

de pigments biliaires ne donnant pas la réaction de Gmelin et une proportion très faible, douteuse même, d'urobiline.

Le malade succombe bientôt aux progrès rapides de l'asystolie cardiaque. A l'autopsie : cœur hypertrophié, énorme ; orifice aortique insuffisant ; foie assez volumineux, ayant très nettement les caractères du foie muscade.

Bile abondante, épaisse, brunâtre ; elle renferme une très petite proportion d'urobiline et de bilirubine, mais, au contraire, une très grande quantité de pigment rouge-brun (Analyse faite par M. Winter).

Discussion. — C'est un type de réduction par les tissus, complète ou à peu près (réaction de Gmelin négative dans le sérum) des pigments biliaires à l'état d'urobiline ou de pigments modifiés. L'urobiline qui a pu être produite est réoxydée dans le sang (urobiline douteuse dans le sérum).

Ces pigments modifiés sont réduits dans le rein, qui les expulse sous forme de pigments modifiés et d'urobiline ou d'urobiline seule, suivant leur abondance ou son pouvoir réducteur.

A noter la présence de pigments rouge-brun en quantité considérable dans la bile.

Ce fait serait très important, si l'autopsie avait été pratiquée aussitôt après la mort. Dans le cas contraire, il perd toute signification, la bilirubine donnant l'urobiline et les pigments modifiés par altération spontanée.

Valeur sémiologique de l'urobiline. — Que pouvons-nous conclure de cette étude, au sujet de la valeur séméiologique de l'urobiline ?

Avec M. Hayem, nous distinguerons l'urobilinurie accidentelle, passagère, et l'urobilinurie constante, permanente.

Dans le premier cas, sa signification est évidemment vague, au point de vue hépatique. Elle révèle simplement une intensité anormale de la destruction globulaire, compatible avec un foie relativement sain, si elle ne dure pas trop longtemps.

Dans le deuxième cas, au contraire, elle coïncidera toujours, d'après M. Hayem, avec une déchéance du foie, conclusion appuyée sur de nombreuses observations avec autopsie. C'est donc là un fait expérimental contre lequel ne peuvent prévaloir les théories les plus ingénieuses.

De plus, cette conclusion n'est-elle pas très naturelle ?

Les déchets pigmentaires sanguins s'éliminent normalement à l'état de pigments biliaires, anormalement à l'état d'urobiline.

Une déchéance du foie, seul organe de l'élimination normale, aura comme conséquence une exagération du processus anormal d'élimination.

D'autre part, quelle que soit la cause extra-hépatique de l'urobilinurie, si elle est permanente, elle ne tardera pas à retentir sur le foie pour amener sa déchéance, ce qui imprimera dès lors, à la production d'urobiline, un nouveau caractère de constance et de permanence. Ceci est surtout évident dans le cas où l'urobiline produite dans l'organisme dépend de la cholémie, cette dernière révélant une lésion du système biliaire qui ne pourra se prolonger sans retentir sur la cellule hépatique.

Nous avons, du reste, discuté assez longuement le principal argument de M. Hersher contre la valeur séméiologique généralement attribuée à l'urobilinurie, pour n'avoir pas besoin d'y revenir.

Si donc nous ne disons pas, comme M. Hayem : l'urobiline est le pigment du foie malade, nous croyons pouvoir dire avec lui : l'urobilinurie constante, permanente, est l'indice d'une lésion de la cellule hépatique.

Expériences.

Ces expériences ont été entreprises dans le but de démontrer l'action oxydante du sang sur l'urobiline.

De l'une à l'autre j'ai varié le mode opératoire. Les résultats ont été plus ou moins nets, mais toujours dans le même sens.

Je crois donc pouvoir en tirer une conclusion ferme, d'autant plus que les conditions expérimentales dans lesquelles j'ai pu me placer sont bien inférieures aux conditions qui sont réalisées dans l'organisme.

EXPÉRIENCE PREMIÈRE

Le sang d'un cobaye est étendu d'environ deux fois son volume d'eau et filtré.

De la solution d'hémoglobine ainsi obtenue, on fait deux parts dont l'une est agitée successivement dans plusieurs éprouvettes préalablement remplies d'oxyde

de carbone. Cette solution d'hémoglobine oxycarbonée et, par suite, inactive, était destinée à chaque instant à servir de terme de comparaison.

D'autre part, on a une solution d'urobiline, obtenue par le procédé de Méhu sur une urine urobilinique.

On prend 10 centimètres cubes de cette solution qu'on mélange à 20 centimètres cubes de chacune des solutions d'hémoglobine. On agite à l'air, *pendant le même temps*, les deux liqueurs ainsi obtenues. A ce moment j'ai été obligé d'interrompre les expériencés et je n'ai pu les reprendre que douze heures après.

J'ai pris 10 centimètres cubes de chacune des solutions et j'ai coagulé par la chaleur. La solution ainsi obtenue filtrant mal, j'additionne de quelques gouttes d'acide acétique et je neutralise par un peu d'ammoniaque. Ce traitement ne peut avoir aucune influence sur l'urobiline existant dans les liqueurs. Après quoi, par filtration, j'obtiens un liquide parfaitement limpide.

Je traite alors chacune des dissolutions filtrées par la même quantité de réactif, chlorure de zinc — ammoniaque, et je constate que la fluorescence est bien plus marquée dans la solution oxycarbonique que dans l'autre.

Le précipité albumineux obtenu par coction, ayant pu retenir une certaine quantité d'urobiline a été traité dans les deux cas par la même quantité d'alcool absolu. Les deux solutions obtenues, par le réactif chlorure de zinc-ammoniaque, donnent une fluorescence assez intense mais égale des deux côtés.

De telle sorte, qu'en somme, on pouvait admettre une oxydation plus marquée de l'urobiline (fluorescence

moins nette) dans la solution dont l'hémoglobine n'avait pas été préalablement traitée par l'oxyde de carbone.

Quand j'ai fait cette expérience, je croyais que la quantité d'urobiline retenue par le précipité albumineux serait négligeable devant la quantité maintenue en dissolution. Il n'en a rien été. Il convenait donc de refaire cette expérience en réunissant au liquide filtré la solution obtenue par épuisement du précipité par l'alcool, avant de traiter par le réactif chlorure de zinc-ammoniaque.

C'est ce qui a été fait pour l'expérience II.

EXPÉRIENCE II

On obtient par le même procédé que précédemment la solution d'hémoglobine. Au lieu d'en agiter une partie dans des éprouvettes remplies d'oxyde de carbone on y fait barboter un courant de ce gaz pendant un temps suffisant.

Comme précédemment, on additionne une même quantité des deux solutions hémoglobiniques de la même quantité d'urobiline.

Les liquides obtenus sont traversés pendant une demi-heure chacun par un courant lent d'oxygène dans des tubes de Will et Warrentrapp, après quoi on précipite les matières albumineuses comme dans l'expérience première et on filtre.

On épuise les précipités par l'alcool absolu employé en même quantité dans les deux cas et on réunit le

liquide alcoolique obtenu au liquide aqueux provenant de la filtration.

On a ainsi deux solutions de même volume qu'on examine au spectroscope. Dans la solution oxycarbonée la bande est nette, dans l'autre la bande est tellement confuse qu'on ne peut nettement affirmer son existence.

La partie droite est d'ailleurs sensiblement obscurcie mais non éteinte, ceci est dû évidemment aux pigments modifiés provenant de l'oxydation de l'urobiline.

Les deux solutions traitées par la même quantité de réactif (chlorure de zinc-ammoniaque), donnent une fluorescence faible mais cependant indiscutable, plus marquée dans la solution oxycarbonée. Au spectroscope, par suite de la dilution par l'addition du réactif on n'aperçoit plus de bandes. La fluorescence étant cependant évidente, ceci démontre une fois de plus la plus grande sensibilité de méthodes chimiques.

La fluorescence des solutions est moins marquée que dans les expériences premières. Cela tient probablement à ce que, dans ce dernier cas j'ai opéré avec un courant d'oxygène, alors que dans le premier cas j'avais traité par simple agitation à l'air. La plus grande partie de l'urobiline a été oxydée directement par l'oxygène. La différence constatée dans les deux solutions tient à ce que, dans l'une, la présence d'hémoglobine active a favorisé l'oxydation, servant en quelque sorte de moyen de transport à l'oxygène, l'empruntant au courant d'oxygène qui la traversait pour le céder à l'urobiline sous une forme particulièrement favorable aux réactions, qualifiée d'état naissant faute de mieux.

On comprend que la quantité d'urobiline subsistant dans les deux liquides étant assez faible ou ne pouvait s'attendre à trouver entre elles une différence très marquée.

Pour éviter de prendre mon désir pour une réalité, j'ai consulté plusieurs personnes nullement prévenues qui, toutes, ont été du même avis. Aucune note discordante ne m'a autorisé à douter de la réalité et du sens du phénomène.

EXPÉRIENCE III

Comme dans l'expérience II j'obtiens une solution d'hémoglobine dont une partie est traitée par l'oxyde de carbone. J'ajoute aux deux la même quantité d'urobiline et je les traite pendant une demi-heure chacune par un courant d'air lent pour éviter une oxydation directe exagérée de l'urobiline.

Je sature ensuite les deux solutions par du sulfate d'ammoniaque qui précipite à la fois l'urobiline et les matières albuminoïdes. Je filtre, je m'assure que le liquide filtré ne présente avec le réactif chlorure de zinc, ammoniaque, aucune fluorescence.

Les précipités obtenus sont épuisés à chaud par l'alcool absolu qui ne dissout que l'urobiline et les pigments modifiés qui résultent de son oxydation. J'obtiens dans les deux cas une même quantité d'un liquide brun assez clair, la coloration brune étant peut-être un peu plus marquée dans la solution correspondant à l'hémoglobine non oxycarbonée.

En traitant les deux liquides par la même quantité de réactif on obtient une fluorescence à peine marquée dans la solution non oxycarbonée, très nette au contraire dans l'autre.

Je crois donc pouvoir conclure que, puisque même dans les circonstances évidemment défavorables dans lesquelles je me suis placé l'hémoglobine facilite l'oxydation de l'urobiline, dans le sang vivant où de bien meilleures conditions sont réalisées, la transformation de l'urobiline en pigments modifiés doit être singulièrement facile.

CONCLUSIONS

A. — Dans cette étude, j'ai essayé de mettre en relief les points suivants :

1° Les pigments modifiés ont la même signification que l'urobiline. Celle-ci ne doit sa place prépondérante qu'elle a occupée jusqu'ici qu'à la netteté de ses réactions chimique et spectroscopique, ce qui, au point de vue clinique n'est pas une raison suffisante.

2° Par conséquent, dans le cas de déviation pigmentaire, la teneur des urines ou de tout autre liquide de l'organisme ne devra pas être évaluée seulement en urobiline, mais en pigments modifiés, dans leur ensemble.

3° Chaque fois qu'on voudra se faire une idée juste sur la quantité des pigments anormaux, le dosage s'impose pour deux raisons :

a) On peut s'en laisser imposer par la concentration des urines;

b) Les réactions spectroscopique et chimique employées en pareil cas s'adressent à l'urobiline et non aux pigments modifiés qui ont la même signification qu'elle. Le procédé de préparation de Méhu avec épui-

sement à l'alcool absolu et pesée, tel qu'il a été décrit au début de ce travail, semble réaliser d'assez bonnes conditions de simplicité et de précision.

4° La nécessité de tenir compte des pigments modifiés est d'autant plus évidente que j'ai démontré que l'urobiline subit dans le sang une oxydation qui la transforme, par suite, en pigments modifiés.

B. — En outre, nous croyons pouvoir conclure de l'étude critique des différentes théories de l'origine de l'urobiline :

1° Le foie, considéré comme organe spécial d'élimination pigmentaire, ne fabrique que des pigments biliaires.

2° L'urobiline résulte de la réduction par l'ensemble des tissus des déchets hémoglobiniques ou de pigments biliaires résorbés.

3° L'urobiline, dans certains cas, peut exister en dehors de toute lésion hépatique. Exemple : chlorose.

4° Dans le cas général, l'urobiline est fonction d'une lésion hépatique, mais nous ne disons pas (*B*, 1°) : l'urobiline est le pigment du foie malade.

L'urobilinurie peut alors tenir à deux causes :

a) Le foie insuffisant ne peut transformer en pigments biliaires tous les déchets globulaires; une partie de ceux-ci est directement transformé par les tissus en urobiline ou pigments modifiés.

Exemple : cirrhose atrophique en dehors des poussées d'ictère.

b) Le foie est suffisant, mais les pigments biliaires

qu'il a fabriqués sont résorbés. Ils sont réduits par les tissus à l'état de pigments modifiés ou d'urobiline.

Le rôle du rein dans cette réduction est seulement rendu plus manifeste par ce fait que l'urobiline qu'il produit est aussitôt expulsée et ainsi soustraite à l'action oxydante du sang.

Vu : *Le président de la thèse*,
CAUBET.

Vu : *Le Doyen*,
CAUBET.

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 18 juillet 1903.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
PERROUD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE [1]

R. Druault-Aubin. — Sur la nature de l'ictère hémaphéique (Thèse de Paris, 1903).

Garnier, Lambling et Schlagdenhauffen. — Chimie des liquides et des tissus de l'organisme (Encyclopédie chimique de Fremy, tome IX, livre IV. Paris, 1893).

Garnier. — (Id. Livres V et VI, Paris, 1896).

Gilbert et Hersher. — Origine rénale de l'urobiline (Société de biologie, juin 1902).

Hayem. — Du sang et de ses altérations anatomiques.

Hersher. — Origine rénale de l'urobiline (Thèse de Paris, 1902).

Kiener et Engel. — Conditions pathogéniques de l'ictère et de ses rapports avec l'urobilinurie (Arch. de physiologie, t. XX, n° 6, 1887).

Lenoble. — Caractères séméiologiques du caillot et du sérum Thèse de Paris, 1898).

Méhu. — Chimie médicale, 1870-78.

— Bulletin de l'Académie de médecine, 1878.

(1) Je n'ai pas eu l'intention de traiter dans son ensemble la question de l'urobiline. J'ai essayé seulement de mettre en relief certains points particuliers de sa physiologie. C'est dans ce sens aussi, que j'ai rédigé cet index bibliographique. Pour une étude complète de l'urobiline au point de vue chimique et physiologique, on trouvera dans la thèse de M. Tissier une bibliographie aussi complète qu'on pourra le désirer.

Poncet. — De l'ictère hématique traumatique (Thèse de Paris, 1874).

Saillet. — Urobiline dans les urines normales (Revue de médecine, février 1897).

Schmitt. — Matières colorantes de l'urine normale (Thèse de Paris, 1898).

Tissier. — Essai sur la pathologie de la secrétion biliaire (Thèse de Paris, 1889).

— De l'urobilinurie (Gazette des hôpitaux, juillet 1891).

Yvon. — Analyse des urines (Paris, 1901).

Toulouse. — Imprimerie LAGARDE et SEBILLE, rue Romiguières, 2.